

MÉGALOCYTOSES et MACROCYTOSES

Leur incidence coloniale

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 10 Juillet 1951

PAR

Henri SAGNET

né le 20 Février 1926, à BLANC-MESNIL (S.-et-O.)

Elève de l'École du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Infantile
et de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. J. OLMER Professeur, Président
BLANC, Professeur
RECORDIER, Professeur agrégé
MONGES, Professeur agrégé

Assesseurs

IMPRIMERIE SAINT-LÉON
78, Rue Stanislas-Torrents
MARSEILLE

1951

MEGALOCYTOSES ET MACROCYTOSES

LEUR INCIDENCE COLONIALE

MÉGALOCYTOSES et MACROCYTOSES

Leur incidence coloniale

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 10 Juillet 1951
PAR

Henri SAGNET

né le 20 Février 1926, à BLANC-MESNIL (S.-et-O.)

Elève de l'École du Service de Santé Militaire

Diplômé de Médecine Infantile
et de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. J. OLMER Professeur, Président

BLANC, Professeur

RECORDIER, Professeur agrégé

MONGES, Professeur agrégé

Assesseurs

IMPRIMERIE SAINT-LÉON

78, Rue Stanislas-Torrents
MARSEILLE

1951

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : G. MORIN

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs MM. GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX

Honoraires OLMER, ROCHE, GABRIEL, HECKENROTH

Chargé de Cours Honoraires : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Professeurs

Anatomie	N...
Anatomie Pathologique et Carcinologie Clinique ..	CORNIL
Bactériologie et Pathologie Générale	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	DE VERNEJOU
Clinique Dermatosyphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale et Gynécologie	VAYSSIERE
Clinique Ophtalmologie	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologie et Maxillo Faciale	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène et Médecine Préventive	VIOLLE
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	F. MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Stomatologie	BELTRAMI
Thérapeutique	PIERI
(Professeur sans chaire)	ARNOUX



Agrégés libres

MM. BERTHIER
AUDIER
BRAHIC
CHOSSON
DOR

MM. FIGARELLA
IMBERT
PAILLAS
RECORDIER

Agrégés en exercice

MM. BERNARD
GRANJON
GRISOLI
HENRY
JOUVE
LAMY
LAVAL

MM. LENA
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
VAGUE

Maîtres de Conférence-Agrégés

MM. DONNET
DUMAZERT
GASTAUT
MOURGUE

MM. PELLISSIER
PICARD
RANQUE
ROUX

Chargé des fonctions d'agrégé

Pharmacodynamie et Matière Médicale J. MERCIER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

Compagne inséparable, je dé-
die ce modeste travail en témoi-
gnage de mon profond amour.

A MON PERE

Il fut notre premier maître,
nous lui devons tout.

A MA MERE

Son incomparable tendresse en
faisant régner l'harmonie dans
son foyer nous a soutenu aux
heures difficiles.

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRERE

A MA SŒUR

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER

Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand hon-
neur de bien vouloir présider cet-
te thèse, qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre respec-
tueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANC

Professeur de Clinique Exotique

Il fut notre initiateur en clinique tropicale, qu'il reçoive ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE RECORDIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE MONGES

Qu'ils veuillent accepter l'assurance de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

Professeur de Clinique Médicale à l'Université de Lyon

Il nous a guidé pendant les deux premières années de nos études médicales, qu'il nous permette de lui exprimer ici, toute notre gratitude et notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAOULT

Professeur agrégé du Service de Santé des Troupes Coloniales

Il nous a inspiré ce travail et a bien voulu nous guider de ses précieux conseils et de son expérience au cours de notre stage d'internat. Qu'il nous permette de lui exprimer notre affection respectueuse et notre entier dévouement.

A NOS MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE LYON
(1945-1948)

DANS LES HOPITAUX DE MARSEILLE
(1948-1951)

AUX OFFICIERS DU CADRE DE SANTE COLONIAL

A NOS CAMARADES
DU PRYTANEE MILITAIRE
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A LA MEMOIRE DE NOS CAMARADES
TOMBES AU CHAMP D'HONNEUR

INTRODUCTION

Définition :

Nous avons voulu réaliser dans cette étude une interprétation des travaux modernes sur les mégalo blastoses coloniales en partant de l'anémie de Biermer-Addison.

Les syndromes que nous décrirons sont caractérisés avant tout par des données hématologiques et dès le début de ce travail nous tenons à insister sur ces points essentiels :

- il s'agit d'anémie ;
- d'anémie hyperchrome,

et bien souvent chez nos malades le myélogramme fera le diagnostic en indiquant la présence de mégalo blastes ou de macro blastes.

Nous n'avons point voulu limiter strictement notre sujet aux anémies avec mégalo blastose médullaire, nous aurions dû en effet éliminer les anémies nutritionnelles qui sont le plus souvent caractérisées par une macro blastose médullaire.

Deux systèmes de l'organisme sont électivement touchés dans ces affections :

- d'une part le système hématopoiétique,
- d'autre part le tractus digestif.

Nous verrons enfin que dans une entité nosologique bien définie : l'anémie pernicieuse cryptogénétique, le système nerveux est également atteint, et ceci avec une importance relativement marquée. Ce point de pathologie est essentiel, puisqu'il aura des répercussions considérables au point de vue du traitement et du diagnostic.

Nous avons voulu être complet et, si nous nous sommes intéressés surtout aux anémies macrocytiques nutritionnelles, et à la sprue, nous n'en avons pas pour autant négligé les autres mégalo blastoses d'incidence exotique ou européenne.

Historique :

On ne peut pas dire que ces anémies soient des acquisitions récentes dans le domaine de la pathologie. S'il ne faut remonter qu'au milieu du XIX^{me} siècle pour trouver une étude sur l'anémie pernicieuse cryptogénétique (Addison, 1849-1855), il faut aller jusqu'au XVII^{me} siècle pour considérer le premier mémoire sur la sprue. (Ketelaer, Iles de la Sonde). Certes les anémies nutritionnelles sont de connaissance plus récente avec les travaux de Lucy Wills, mais il ne faut pas oublier que les indigènes de Ceylan traitaient depuis des siècles déjà, ces états anémiques selon la méthode même de Whipple. Il est d'ailleurs curieux de constater que l'illustre physiologiste américain ait réalisé ses travaux sans connaître les méthodes empiriques des Hindous.

En 1920 et en 1925, Whipple mit en évidence le pouvoir hématopoiétique du foie chez des chiens soumis à une anémie expérimentale par un régime pauvre en protéine et par des saignées périodiques. Minot et Murphy en 1926 transposèrent ces travaux sur le plan clinique et traitèrent ainsi l'anémie pernicieuse de l'homme. On pensait alors qu'il n'existait qu'un facteur hématopoiétique et qu'il se trouvait dans le foie. En 1929 Castle attira l'attention sur deux faits primordiaux, savoir :

— la suppression de la sécrétion gastrique dans le Biermer ;

— l'action curative du suc gastrique associé à la viande de bœuf dans l'anémie pernicieuse cryptogénétique.

Pour Castle, et pour la plupart des auteurs d'ailleurs, le principe anti-pernicieux serait double, il comprendrait un facteur intrinsèque, d'origine stomacale, et un facteur extrinsèque.

Les travaux de Whipple et Castle ont marqué le début d'une ère thérapeutique féconde qui nous a donné successivement :

— les extraits hépatiques ;

— l'acide folique ;

— la vitamine B 12.

Pathologie exotique et notions de carence :

Les travaux cliniques et thérapeutiques sur les mégalo-blastoses ont été souvent réalisés par des médecins coloniaux dont les plus célèbres ont nom Manson-Bahr, Lucy Wills, Trowell, Napier et Fairley. Il est bien certain que les conditions scientifiques de la pathologie exotique ont été bouleversées depuis une vingtaine d'années et surtout depuis la dernière guerre. La pathologie exotique étend d'autre part son domaine dans les zones tempérées et il n'est personne aujourd'hui pour nier son importance.

Les problèmes devant lesquels se trouve le médecin colonial sont essentiellement différents de ceux qui touchent les médecins de quartier ou de campagne. La pathologie s'y présente sous un angle inattendu du fait du climat, des terrains, des conditions sociales. Pour en revenir à notre sujet il est un point qui prend une singulière importance : c'est celui de la notion de carence.

Les modalités de carence ont été précisées par notre Maître lyonnais le Professeur Mouriquant et, puisque ces notions dominent la question des anémies coloniales nous allons les rapporter brièvement.

La notion d'exocarence est capitale en pathologie tropicale et il est à peine besoin d'y insister. Les populations indigènes ont en général une ration insuffisante et ceci tient soit à des causes individuelles, soit à des causes sociales (famines, aux Indes et en Chine).

Si le facteur ration insuffisante joue avant tout dans les populations indigènes, ce sont les troubles digestifs qui vont frustrer les organismes européens de leurs besoins énergétiques. Ces troubles, affirmés ou frustes sont de nature lésionnelle, ou fonctionnelle. Nous insisterons en particulier sur :

— la gastrite alcoolique, triste apanage de sujets débiles au point de vue physique et moral.

— les entérites chroniques, quelle que soit leur origine.

Le Professeur Blanc a insisté en Indochine sur l'importance des antécédents d'amibiase dans la sprue. Il semble bien d'ailleurs que toutes les entérites puissent intervenir dans les anémies, et nous rapportons à titre de curiosité le cas d'une anémie macrocytique grave chez un malade, du Professeur

Olmer, porteur d'une entérite syphilitique. Le rôle des pancréatiques chroniques, des fistules biliaires, des dérivations gastro-intestinales, des sténoses, des néoplasmes gastriques, ou intestinaux, des diarrhées par intolérance digestive, n'est évidemment pas négligeable.

Il nous reste à citer une troisième modalité, elle constitue l'endo-carence. Le déséquilibre a lieu au niveau de la nutrition :

— soit que la transformation de provitamine en vitamine s'effectue mal ;

— soit que le stockage des principes érythroformateurs ne puisse s'effectuer au niveau du foie déficient ;

— ou encore, qu'une hyperactivité nutritive exige plus de substances minimales que la ration n'en apporte à l'organisme.

Plan :

Nous avons divisé notre travail en quatre parties :

La première partie traitera de l'hématopoïèse dans les cas d'anémie hyperchrome mégaloblastique. Nous chercherons à dégager l'importance des facteurs minimaux dans l'érythropoïèse normale. Centrant notre étude sur la vitamine B 12, le facteur anti-pernicieux actuellement connu, nous essayerons de dégager une physio-pathologie et une classification logiques.

La seconde partie sera centrée sur le Biermer et les caractéristiques hématologiques des mégaloblastoses.

La troisième partie sera la plus importante de notre travail. Nous y placerons les mégaloblastoses non biernériennes, en insistant sur les mégaloblastoses coloniales.

Après avoir placé dans un tableau récapitulatif les caractéristiques de nos principales anémies, nous rapporterons quelques observations de malades en traitement à l'hôpital Michel-Lévy dans les services des Professeurs Blanc et Raoult. Ces observations nous permettront de ne pas être tout à fait théorique sur la partie thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE

ETIO-PATHOGENIE

Il y a dans cette partie beaucoup à dire mais surtout beaucoup à découvrir encore. Les travaux modernes ont abouti à l'isolement d'un facteur qui semble bien être le centre du problème : la Vitamine B 12. Les biochimistes anglo-saxons nous ont fourni une arme thérapeutique d'une efficacité extraordinaire, ils n'ont pas pour autant satisfait notre esprit scientifique. Lorsque nous cherchons à fixer les facteurs qui amènent un sujet à faire telle ou telle autre anémie hyperchrome mégaloblastique, nous devons bien avouer que nous sommes plongés dans l'hypothèse ; le problème des anémies tropicales nous laisse plus désarmés encore. Nous avons certes devant nous beaucoup d'éléments indiscutables et, en fait, indiscutés, mais lorsque nous essayons de synthétiser cette physio-pathologie, qui nous échappe, nous en sommes réduits à des hypothèses variées plus ou moins satisfaisantes.

Nous avons eu l'ambition, dans cette présente partie, d'essayer de comprendre la genèse des anémies hyperchromes mégaloblastiques et, partant de notre interprétation, nous avons voulu présenter une classification logique de ces anémies.

Dans un premier chapitre nous envisageons les facteurs de l'érythropoïèse et nous insistons plus particulièrement sur la vitamine B 12 qui est, aujourd'hui du moins, le facteur essentiel. C'est l'objet même du Congrès d'Hématologie qui se tiendra à Londres en juillet 1951.

Le chapitre suivant, ayant trait à l'étiologie et au terrain, est assez confus, car nous n'avons pas trouvé dans la littérature ce que nous étions en droit d'attendre en face d'un problème d'une telle importance. Il nous a cependant paru nécessaire d'y insister, car il nous permet d'étayer sur des bases, certes plus ou moins solides, nos hypothèses sur la physio-pathologie et sur la classification des anémies hyperchromes mégaloblastiques.

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOPATHOLOGIE DES ANÉMIES HYPERCHROMES MEGALOBLASTIQUES

Le caractère essentiel de nos anémies se retrouve à la ponction sternale : il s'agit de moëlle osseuse très riche, mais où prédominent largement les éléments immaturés. Il y a, avant tout, une métaplasie mégaloblastique, ce sera le premier problème que nous envisagerons dans cette étude.

LE PROBLEME DU MEGALOBLASTE

Les phénomènes primordiaux se déroulent au niveau de la moëlle osseuse. A la suite d'une carence en facteur antipernicieux, il y a asynchronisme dans le développement nucléo-cytoplasmique des éléments médullaires à potentiel érythropoïétique.

Au début, la moëlle osseuse reste normale quantitativement, mais qualitativement et à un stade précoce, elle est caractérisée par une « allure nettement mégaloblastique ». La déglobulisation s'installe, car :

— d'une part il y a ralentissement de la production des globules rouges ;

— d'autre part la constitution anormale des globules rouges les rend plus fragiles, d'où hémolyse exagérée.

La moëlle osseuse répond à cette déglobulisation périphérique par une hyperplasie progressive qui porte plus sur les éléments nucléés de la lignée rouge que sur ceux de la lignée granulocytaire.

Un stade de plus et les troubles de la maturation sont plus nets, le protoplasme des cellules reste basophile et nous sommes en présence des moëlles biernériennes florides, les « moëlles bleues » de P.E. Weil.

Lorsque le sang périphérique ne contient plus qu'un million de globules rouges par millimètre cube, il se fait une sorte d'équilibre — tout provisoire d'ailleurs — entre le processus de déglobulisation et la production mégalocytaire.

Dans les vingt-quatre heures qui suivent une injection de facteur anti-pernicieux, les mégaloblastes disparaissent, il y a aplasie médullaire brutale et aggravation de l'anémie. Il faut en effet que tout l'édifice hématopoiétique se reforme, le mégaloblaste étant incapable de se transformer en érythroblaste. On assiste alors à une nouvelle hyperplasie médullaire qui durera cinq à six semaines. A ce moment-là les phénomènes centraux et périphériques se sont complètement normalisés. Le problème du mégaloblaste nous conduit donc aux besoins de l'érythropoïèse et à l'identification du facteur anti-pernicieux.

LES BESOINS DE L'ERYTHROPOIESE

Pour que le globule rouge puisse atteindre son degré de maturation normale, il faut que l'organisme reçoive un certain nombre de facteurs. On peut les diviser en deux groupes :

— l'un, d'apport banal et qui ne nous retiendra pas, est constitué par les matériaux de base, le fer et les acides aminés ;

— l'autre est représenté par des substances qui ont suscité et suscitent encore des travaux d'une importance considérable. Elles feront l'objet de cette présente étude.

Les travaux expérimentaux de Whipple et Robscheit-Robbins, les recherches cliniques de Minot et Murphy, aboutirent à cette conclusion qu'un résultat thérapeutique important pouvait être obtenu dans la maladie de Biermer par l'ingestion de foie. Les biochimistes portèrent donc d'abord leurs efforts sur les extraits hépatiques.

Le Principe anti-anémique de l'Estomac.

Le Facteur intrinsèque.

Les travaux de Castle en 1929 ont conduit cet auteur à admettre l'existence d'un facteur intrinsèque d'origine stomacale, et d'un facteur extrinsèque, d'origine externe. La conjugaison de ces deux facteurs conduit au principe anti-anémique.

Wilkinson s'est attaché plus particulièrement à l'étude du principe stomacal qu'il a baptisé « Hémopoiétine » (Wilkinson 1930, Wilkinson et Klein, 1932). Il s'agirait pour lui d'une substance organique de structure complexe, probablement une enzyme. Après de nombreuses expériences, il a été admis que le siège de l'hémopoiétine se trouve dans la région juxta-pylorique (Meulengracht). Gutzeit (1932) aurait trouvé le principe dans le duodénum et Uotila (1936), dans le jejunum ; enfin, Schemensky, dans le colon. Mais dans ces derniers cas on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un processus d'absorption et non de sécrétion. Ces expériences sont confirmées chez l'homme par :

— la sévère atrophie de la région fundique chez les biermériens ;

— l'existence chez l'homme normal ou malade (mais non biermérien) de l'hémopoiétine dans le suc gastrique.

Le Principe du Foie :

La découverte de Whipple a montré que le foie détenait des vertus anti-anémiques. Depuis, tous les chercheurs ont eu l'ambition d'isoler le principe anti-pernicieux à partir du foie. In vitro, Wilkinson a réalisé la synthèse du principe hépathique anti-pernicieux à la suite des expériences suivantes :

EXPERIENCE N° 1 : Hémopoiétine seule active per os dans les cas d'anémie biermérienne.

EXPERIENCE N° 2 : Hémopoiétine + eau + viande de bœuf, après chauffage à 37° C., activité encore.

EXPERIENCE N° 3 : Hémopoiétine + eau + viande de bœuf, le tout chauffé en préalable à 37° C., et dans un second temps à 65° C. pendant une demi-heure, activité encore.

L'hémopoiétine chauffée à 45° C. perd son activité, mais dans l'expérience 3 il y a eu dans le premier temps formation d'un principe anti-anémique thermostable identifié avec le principe anti-pernicieux du foie.

Dans l'organisme de l'homme c'est au niveau du jejunum que se localise l'élaboration du produit d'interaction des

facteurs intrinsèque et extrinsèque : c'est la ventriculline de Bonsdorff, le principe anti-anémique.

Les biochimistes ont cherché, dans les années qui suivirent les travaux de Whipple et de Wilkinson, à obtenir des extraits de foie de plus en plus purifiés. Cohn et Minot, en 1928, obtinrent par fractionnements successifs, une « fraction G » insoluble dans l'alcool fort, et active à la dose de 9 à 14 grammes par jour. Cette insolubilité dans l'alcool fort était due à la co-précipitation avec d'autres substances du foie cru et ils arrivèrent à un stade plus élevé de purification avec un extrait soluble dans l'alcool fort et actif à la dose de 140 milligrammes par jour. Mais, dans ce domaine des extraits hépatiques, il faut surtout noter les travaux de Subbarow et de Jacobson (1935-1936), qui amenèrent à la notion de pluralité : existence d'un facteur principal anti-pernicieux, et d'autres facteurs accessoires qui n'agissent qu'en augmentant l'activité du facteur principal.

Le Facteur anti-macrocytaire :

Ce facteur contenu dans la levure de bière est absolument nécessaire à une érythroformation normale ainsi que le prouvent :

— le traitement des anémies macrocytiques levulo-curables mais résistantes au traitement par les extraits de foie purifiés;

— les expériences de Lucy Wills sur les singes. La carence en un facteur anti-macrocytaire X produit chez ces animaux une anémie du type anémie macrocytique nutritionnelle. Ce principe n'a pas encore été isolé ; il paraît contenu surtout dans les aliments d'origine animale, mais la levure de bière semble en renfermer d'importantes proportions.

On est donc conduit à admettre la présence dans les extraits de foie non purifiés de deux principes curateurs :

— l'un, soluble dans le sulfate d'ammonium à saturation, est le facteur anti-macrocytaire de Lucy Wills ;

— l'autre, insoluble dans cette même solution, est actif contre l'anémie de Biermer.

Les Ptéroylglutamates :

Snell et Peterson en 1939-1940 obtinrent, par élution d'un extrait de foie, un facteur indispensable à la croissance du lactobacillus casei, « norit eluate factor ». Ils retrouvè-

rent ce même facteur en abondance dans les levures, les extraits de germes de céréales, et il se révéla indispensable à la croissance d'autres germes. Mitchell, Snell et Williams obtinrent par chromatographie, en partant de quatre tonnes d'épinards, un acide qu'ils dénommèrent acide folique (1942). En 1943, Pfiffner obtint l'acide folique sous forme cristallisée en partant d'un extrait de foie. Angier et ses collaborateurs firent en 1945 la synthèse de l'acide folique.

En dehors de l'acide folique et de ses équivalents (facteur U de Stockstad, vitamine Bc de Hogan et Carrot, « norite eluate factor » de Snell et Peterson), on a isolé deux autres facteurs d'une constitution chimique un peu différente :

— l'acide ptéroyltriglutamique, extrait de divers organes microbiens et de divers résidus de fermentation, est actif sur les anémies pernicieuses. C'est le facteur de croissance du *Lactobacillus casei*.

— l'acide ptéroylheptaglutamique, ou vitamine Bc conjuguée.

La majeure partie de l'acide folique existe à l'état conjugué et on peut penser que l'anémie est due à une incapacité de l'organisme malade à déconjuguer l'acide folique de la nourriture. L'enzyme responsable de la transformation de la vitamine Bc conjuguée contenue dans la levure de bière, en acide folique se trouve dans la plupart des tissus animaux : c'est la vitamine Bc conjugase, une carboxypolypeptidase.

On crut avoir avec l'acide folique le facteur anti-pernicieux, mais en 1947 l'éditorialiste du « New England Journal of Medicine » écrivait que :

« ...l'usage de l'acide folique en thérapeutique n'apporte aucun avantage nouveau mais fait courir des risques au patient. »

En effet, l'extrait de foie actif, et hautement actif à très petites doses, ne contient que des fractions négligeables d'acide folique (fractions de gamma d'acide folique par centimètre cube d'extraits, quantité trop faible pour amener un changement dans la formule sanguine). Mais surtout,

l'acide folique n'a pas d'action sur les lésions nerveuses et semblerait même favoriser la myélose funiculaire (Ross). En fait,

« ...l'acide folique, qui demande des doses plus grandes que celles de l'extrait de foie, qui n'élimine pas la macrocytose, doit être considéré comme ayant un rôle mineur. » (Wilkinson, « The Lancet » 1949).

L'acide folique serait un co-enzyme nécessaire à l'activation du principe anti-anémique stocké par le foie. La pyracine (Scott) et la thymine (Spies, Frommayer) sont douées des mêmes propriétés, mais à des doses beaucoup plus élevées.

LA VITAMINE B 12

La vitamine B 12 constitue le centre du problème dans la physio-pathologie des anémies hyperchromes mégalo-blastiques, et nous consacrons un paragraphe spécial à son étude.

Historique :

En juin 1947, Mary Shorb isola à partir du foie un principe indispensable au développement du lacto-bacillus lactis Dorner : le L.L.D. On mit en parallèle l'activité anti-anémique des extraits de foie et celle du facteur L.L.D. L'avantage de cette méthode d'étalonnage micro-biologique permit aux Américains de devancer Lester Smith dans l'obtention à l'état cristallisé de la vitamine B 12.

La plupart des chercheurs avaient donc jusqu'alors passé à côté du facteur anti-anémique et ceci est explicable car leur matériel ne contenait qu'une infime proportion de la partie active. D'autre part, le facteur est singulièrement dénué de propriétés caractéristiques du point de vue chimique et il fallait utiliser des méthodes presque exclusivement physiques : solubilité dans les solutions salines, absorption sur le charbon de bois, absorption chromatographique.

Sources et préparation :

Mary Shorb a montré que la vitamine B 12 existe en dehors du foie dans le lait en poudre, les extraits de viande de bœuf, les cultures en bouillon de divers micro-organismes et

en particulier de streptomyces. L'extraction à partir des cultures de streptomyces griseus représente un notable progrès.

Propriétés :

La vitamine B 12 se présente comme un pigment rouge à fort pouvoir colorant, c'est un complexe organique dont la molécule n'est pas encore exactement connue. Cependant, les découvertes des vitamines B 12a, B 12b, B 12c et B 12d ont permis de réaliser de grands progrès dans la connaissance de cette structure moléculaire. Ces quatre nouvelles vitamines ne diffèrent l'une de l'autre que par des points assez peu importants dans le cas qui nous occupe, puisque leur action thérapeutique est sensiblement la même que celle de la vitamine B 12. L'intérêt de ces corps ne réside pas seulement dans le fait qu'ils nous permettent d'écrire grossièrement la formule de la vitamine B 12 ; on peut en effet penser, devant leur existence, à la possibilité d'une véritable échelle de corps avant de parvenir à la vitamine B 12, ou peut-être, plus loin encore, au facteur anti-pernicieux.

La molécule, assez lourde (1.500 environ) contient un groupe cyanique coordonné avec un atome de cobalt. Elle se présente à l'état cristallisé sous forme d'aiguilles rouges. Elle est thermostable et présente une incompatibilité chimique avec l'acide ascorbique.

Titrage :

La croissance de certains micro-organismes étant en relation avec la vitamine B 12, on a là une méthode de titrage qui permet la standardisation de la vitamine B 12. Le titrage se fait par opacimétrie en comparant des cultures de lactobacilles obtenues sur des milieux additionnés de quantités données de vitamine B 12.

Mode d'action :

La vitamine B 12 est un agent dynamogène et son intérêt vital se mesure à ses « possibilités dramatiques » dans la maladie de Biermer. Ce serait un catalyseur puissant des phénomènes tissulaires.

Dans les selles de biermériens on retrouve des quantités importantes de vitamine B 12 qui suffisent pour traiter un

autre biermérien. (D'après Smith l'exigence quotidienne est de 0.001 milligramme.) La vitamine pure est sans effet dans le Biermer mais est fortement activée par l'adjonction de suc gastrique normal (Bethell-Campbell, 1949). Castle, chez trois de ses malades, utilisa per os par jour 5 gamma de vitamine B 12 cristallisée dans 125 CC. d'eau physiologique avec 125 CC. de suc gastrique préalablement neutralisé et obtint la guérison en dix jours. Chez un quatrième de ses malades la vitamine B 12 seule ne fut active que par voie intramusculaire. La vitamine B 12 serait donc le facteur extrinsèque de Castle. D'autre part son action par voie intramusculaire nous amène à conclure que la vitamine B 12 est analogue au principe anti-pernicieux. On a retrouvé dans le foie le facteur extrinsèque stocké à côté du principe anti-pernicieux. Ternberg et Eakin (1949) ont montré que la vitamine B 12 se combine avec un facteur dans le suc gastrique (sans doute le facteur intrinsèque) pour donner un complexe qui est inactif. A l'autoclave ce complexe donne une substance active. La vitamine B 12 n'agirait donc pas par elle-même mais après une série de transformations, et il est permis de penser que le corps actif sur la moëlle diffère sensiblement de la vitamine envisagée. Le facteur véritablement anti-pernicieux n'est donc peut-être pas la vitamine B 12.

L'intervention enzymatique de l'hémopoïétine serait indispensable pour permettre l'action hématopoïétique de la vitamine B 12. La vitamine B 12 étant présente dans les selles des biermériens, il s'agirait donc chez ces derniers d'une défaillance enzymatique, d'une carence d'inassimilation.

Quant à l'action hématopoïétique de la vitamine B 12 : « ... rien ne permet d'éclairer ce mécanisme au-delà de la fonction hypothétique dans la construction des acides nucléiques. » (Lester Smith, Brit. Med. Journ., 1951.)

Vitamine B 12 et Acide folique :

Le corps actif directement au niveau de la moëlle peut être qualifié de facteur principal ; mais il existe d'autres corps, comme l'acide folique, facteur accessoire, qui ont leur importance. Quel peut être le rôle de l'acide folique ? Il peut être l'un des chaînons qui conduisent à la vitamine B 12

ou au facteur anti-pernicieux, il peut être un des éléments renforçant l'action propre de la vitamine B 12.

Aujourd'hui, après l'engouement passager et le discrédit, peut-être prématurément porté sur l'acide folique, on peut suivre Israels lorsqu'il classe les anémies en deux groupes :

— le premier, type Biermer, répond bien aux injections parentérales de foie ou de B 12 ou d'acide folique, avec certaines réserves pour ce dernier corps ;

— le second, anémies pernicieuses de la grossesse, des sprues, (pour Moretti), anémies macrocytiques coloniales, répondrait plutôt au traitement par l'acide folique.

CHAPITRE SECOND

ETIOLOGIE — LE TERRAIN

Il est difficile, dans un ensemble aussi complexe, de se faire une idée exacte sur le rôle du terrain. Cependant, nous avons relevé dans la littérature un certain nombre de faits qui nous semblent dignes d'être mis en évidence.

Y a-t-il une hérédité de terrain ?

C'est une question à laquelle il est difficile de répondre car dans la littérature on ne trouve autant dire pas de travaux sur ce point. Certes, personne ne nie ce rôle possible dans le Biermer, et Wilkinson parle d'« anormalité constitutionnelle ». Cet auteur, après avoir vu 1.600 cas d'anémie biermérienne, note que, dans 308 familles, deux ou plusieurs membres avaient une anémie de Biermer ; dans 75 familles avec au moins un cas d'anémie pernicieuse, il trouva plusieurs cas d'achlorhydrie gastrique. Il y a donc dans l'anémie de Biermer-Addison une prédisposition héréditaire et familiale dont on a chiffré le taux à 3 % dans certains cas. Dans les autres anémies mégaloblastiques, aucun travail de ce genre n'a, semble-t-il, été fait.

Dysfonction congénitale ?

On a tendance aujourd'hui à considérer le rôle possible d'une dysfonction congénitale de la cellule intestinale, qui pourrait amener l'absence d'assimilation de la vitamine B 12. Dans l'anémie de Biermer il n'y aurait pas seulement carence en hémopoïétine, mais aussi lésions de la cellule intestinale. Dans les stéatorrhées ce facteur de terrain semble plus probable. C'est la théorie de l'hypovitalité de Leitner de Berlin. Ce n'est qu'une hypothèse basée sur des faits étiologiques,

comme la sensibilité de certaines races ou de certains individus. L'absence de lésions histologiques dignes de remarque au niveau du tube digestif, ne nous permet guère, dans l'état actuel des connaissances, de lui accorder beaucoup de crédit.

Le rôle du facteur race ?

Si les anémies tropicales sont devenues des anémies mondiales, il n'en reste pas moins vrai qu'il existe certaines races plus sujettes que les autres à ces troubles. L'anémie pernicieuse de Biermer affecte volontiers la race anglo-saxonne et les peuples scandinaves. La sprue possède surtout un foyer asiatique et un foyer américain, et, fait remarquable, pour cette dernière, il semble bien qu'il n'y ait jamais eu de cas purement africain. L'anémie tropicale de Lucy Wills possède certains foyers aux Indes, où elle a été mise en évidence à Bombay, ainsi qu'en Afrique australe (Trowell) et en Macédoine (Fairley).

Le terrain est surtout polycarence.

C'est ainsi que pour la sprue on a invoqué des carences en vitamine A, D, en complexe vitaminé B, et en vitamine C. Cependant chez ces sujets atteints de sprue on ne trouve ni une carence globale, ni un déséquilibre qualitatif. On note au contraire qu'en Asie, ce sont les autochtones carencés qui échappent au syndrome. Ceci conduit évidemment à la notion de carence d'absorption.

Dans le Kwashiorkor, les enfants qui font un syndrome de dénutrition maligne ont un régime analogue à celui de ceux qui y échappent, et leur nombre est restreint. Certains auteurs ont invoqué là des carences en acides aminés et en certaines vitamines. Gilman à Johannesburg a obtenu quelques résultats thérapeutiques par l'administration de méthionine.

Dans l'anémie mégaloblastique de la grossesse (André, le Sang 1949) on retient comme pathogénie un trouble d'absorption ou un trouble d'élaboration du facteur anti-pernicieux, trouble essentiellement passager car dû à l'état de

gravidité. Peut-être aussi, faut-il dans ce dernier cas invoquer l'absorption foetale des principes nécessaires à l'érythropoïèse, principes qui sont alors en quantité insuffisante pour la mère.

L'anémie tropicale survient sur un terrain polycaréncé et cette faiblesse acquise joue évidemment un grand rôle.

Tous ces faits plaident en faveur d'un facteur acquis, mais rien ne nous permet de fixer ce rôle, si toutefois il existe — dans la genèse des anémies hyperchromes mégaloblastiques.

Les perturbateurs du terrain :

Les anémies parasitaires sont bien connues, en particulier celles dûes aux ankylostomes, et celles dûes au botriocéphale (von Bonsdorff). Il est un autre facteur de perturbation, qui nous semble plus intéressant, les bactéries intestinales. Frazer, à l'aide d'une sonde, a prélevé des échantillons du contenu intestinal à divers étages et il a fait des comparaisons entre les prélèvements chez les sujets sains et chez les sujets malades (notamment dans des cas de Biermer et de sprue). Il a ainsi pu noter l'existence de modifications qualitatives et quantitatives importantes de la flore intestinale.

CHAPITRE TROISIEME

ESSAI DE SYNTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET DE CLASSIFICATION DES ANÉMIES HYPERCHROMES MÉGALOBLASTIQUES

Il ne s'agit évidemment pas d'avancer une hypothèse valable pour toutes les anémies hyperchromes mégaloblastiques, mais d'essayer de clarifier le problème. Nous ne pouvons pas, dans l'état actuel des connaissances, résoudre le problème du mégaloblaste. Nous avons peut-être, avec la vitamine B 12, le facteur anti-pernicieux, mais nous ignorons le mécanisme de son activité hématopoïétique. Nous devons nous contenter d'essayer de comprendre comment, ce facteur anti-pernicieux peut échapper aux besoins de l'organisme.

ESSAI DE SYNTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE

La vitamine B12 introduite dans la circulation remédie rapidement aux troubles de la détresse hématologique. L'hémostase n'intervient donc pas activement au niveau des organes hématopoïétiques, et l'on peut même se demander si l'atrophie de la région fundique n'est pas réductible à une simple conséquence des phénomènes primitifs de l'anémie. Le trouble, quoi qu'il en soit, est donc autre part, il se passe sans doute au niveau du duodénum, et il serait dû à une absence d'absorption de la vitamine B12 ; on a trouvé dans les selles de certains birmériens des quantités suffisantes de vitamine B12 pour traiter efficacement un autre malade. Chez des sujets normaux, on a mis en évidence, dans le foie, des stocks de vitamine B12, fait qui vient confirmer cette hypothèse.

Hypovitalité des cellules intestinales.

Cette carence d'absorption de la vitamine B12 serait-elle dûe, comme le pense Leitner, à une hypovitalité des cellules intestinales ? Ceci est évidemment dans le domaine du possible mais, comme nous l'avons déjà fait remarquer, ce n'est qu'une hypothèse assez fragile. La vitamine B12, catalyseur initial de l'activité cellulaire, injectée par voie parentérale, remédierait à cet état cellulaire.

Hypothèse de la concurrence vitale.

En 1920, M^{me} Randoin et Potier obtinrent des vitamines dans l'intestin du lapin recevant une nourriture stérilisée à haute température. D'autres auteurs ont pû, par la suite, constater la synthèse de vitamine par certaines bactéries, et ceci notamment pour les vitamines K, B1, B2, PP^e et B6 et pour l'acide folique. (Elvehjem). Nous avons vu également que l'acide folique et la vitamine B12 sont des facteurs de croissance de certains micro-organismes :

— *lactobacillus casei* et *streptococcus faecalis* pour l'acide folique.

— *lactobacillus Dorner* et *streptomyces griseus* pour la vitamine B12.

Ces faits ont amené Frazer à étudier les modifications de la flore intestinale chez les anémiques, et il a pû noter l'existence de transformations qualitatives et quantitatives.

On peut dès lors poser l'hypothèse suivante :

— Un changement de climat, des troubles dyspeptiques, peuvent amener des modifications de la flore intestinale. Cette nouvelle flore s'empare alors de la vitamine B12 fournie à l'individu par l'apport extérieur, et crée la carence.

Cependant, dans quelques cas de sprue, Frazer a constaté l'existence dans leurs selles de vitamines en quantité supérieure à celle fournie par le régime. Benesch a admis que les facteurs minima étaient synthétisés par les aérobie et détruits par les anaérobies.

Il est possible que d'autres facteurs jouent également dans l'absorption de la vitamine B12 : l'hémopoïétine en particulier ne permettrait-elle pas une absorption de la vitamine

qui, en son absence, serait impossible ? Mais alors, pourquoi y aurait-il primitivement absence d'hémopoïétine ?

Il reste, également sur ce sujet une autre question à poser : les modifications de la flore intestinale sont-elles à l'origine du syndrome, ou n'en sont-elles qu'une conséquence ?

Théorie synthétique.

Les deux hypothèses que nous venons d'exposer sont actuellement celles qui retiennent le plus l'attention des auteurs. On peut se demander si elles n'ont pas toutes deux une part dans la réalité des faits. Il est en effet possible d'envisager l'hypothèse suivante :

— Des perturbations diverses peuvent amener des modifications importantes de la flore intestinale. Celle-ci peut alors s'emparer de la totalité de la vitamine B12 offerte à l'organisme par l'alimentation.

Les cellules intestinales, privées du catalyseur initial qu'est la vitamine B12 (catalyseur qui, dans le cas présent, peut être spécifique) se transforment, mais d'une manière telle que nos moyens d'investigation ne nous permettent pas de l'affirmer. Les cellules perdent ainsi leurs possibilités d'absorption et en particulier d'absorption de la vitamine B12 pour le Biermer, de la vitamine B12 et des graisses pour les Sprues. La flore intestinale peut abandonner son pouvoir d'absorption de la vitamine B12, ou au contraire en former, les cellules intestinales sont incapables d'utiliser la vitamine et le trouble est définitif tant qu'elles n'auront pas été régénérées. Que l'on redonne à ces cellules leur catalyseur initial, et elles peuvent reprendre une activité plus ou moins complète, plus ou moins durable, selon le degré des troubles apportés par ce sevrage intempestif au niveau des phénomènes cellulaires. On pourrait alors concevoir le rôle de l'hémopoïétine dans son caractère enzymatique, transformant le facteur extrinsèque en molécules plus facilement assimilables.

Il est encore une question qu'on est en droit de se poser, et qu'en fait les chercheurs se posent actuellement : la vitamine B12 est-elle bien la forme active du facteur anti-pernicieux ? La vitamine B12 ne pourrait-elle pas être activée

par un certain nombre de corps au rang desquels il faudrait mettre l'hémopoïétine, l'acide folique ? En d'autres termes, le facteur anti-pernicieux ne serait-il pas un autre édifice moléculaire ? Le foie ou les autres tissus de l'organisme ne joueraient-ils pas un rôle important par leurs réactions sur la vitamine B12 ? Il s'agit, là encore, d'hypothèses non vérifiées.

ESSAI DE CLASSIFICATION DES ANEMIES HYPERCHROMES MEGALOBLASTIQUES

Il est relativement aisé de faire une classification des anémies hyperchromes mégaloblastiques ; il suffit de considérer le facteur principal, aujourd'hui connu de nous : la vitamine B12. En envisageant les différents obstacles qui l'empêchent de parvenir au niveau de la moëlle osseuse, et en admettant qu'elle doit être activée, on peut obtenir une classification logique et simple. Il faut tout d'abord diviser nos anémies en deux groupes importants :

- les anémies hyperchromes mégaloblastiques dites **PRIMITIVES**.
- les anémies hyperchromes mégaloblastiques **SECONDAIRES**.

Les anémies hyperchromes mégaloblastiques primitives.

Leurs caractéristiques essentielles résident dans l'absence d'hémopoïétine et de stockage du facteur extrinsèque ou du principe anti-anémique au niveau du foie.

L'anémie la mieux connue de ce groupe est la maladie de Biermer-Addison. On y range également :

- les anémies des gastro-entérites ;
- les anémies des gastrectomies ;
- les anémies par destruction de la muqueuse stomacale.

Les anémies hyperchromes mégaloblastiques secondaires.

Ce second groupe d'anémies est le plus important pour nous puisqu'il comprend les anémies tropicales. Nous pouvons les présenter en trois sous-groupes d'importance inégale :

- a) le point essentiel est la déficience en facteur extrinsèque.

Il y a d'abord les anémies par inanition ou par ration incorrecte. Elles sont très rares et absolument exceptionnelles, si l'on considère l'existence de la mégaloblastose.

Il y aurait surtout les anémies tropicales mais dans ces anémies on peut se demander si le rôle principal n'est pas joué par d'autres facteurs. Certes l'anémie macrocytique de Lucie Wills a été diagnostiquée chez des sujets recevant une ration insuffisante et en particulier carencée en vitamines du complexe B. L'anémie macrocytique étudiée par Trowell en Afrique Centrale survient chez des noirs dont le régime est déficient en acide ascorbique, en protéines, en calcium, en vitamine A, en acide nicotinique, et, modérément en fer et en thiamine. Un terme de Trowell fait d'ailleurs particulièrement image, c'est celui de « malignant malnutrition ».

Pour Trowell, dans l'anémie tropicale macrocytique il y a une double déficience : en facteur anti-pernicieux, d'abord, par un régime pauvre en viandes et peut-être en légumes verts ; en fer, aussi, par infestation vermineuse. Trowell a d'ailleurs très justement proposé le terme de « dimorphic anaemia » pour caractériser ces anémies. Les anémies du type Lucy Wills ont été récemment reprises par Napier qui a insisté sur l'association de la grossesse, du paludisme et du régime déficient des classes pauvres. Dans l'anémie macrocytique nutritionnelle, Fairley en Macédoine a encore insisté sur le rôle de la grossesse, ainsi que sur le rôle possible des maladies hémolytiques, en particulier la malaria. Il y a également deux autres facteurs qui nous semblent pouvoir jouer un rôle dans les anémies : ce sont, d'abord, les transformations du système réticulo-endothélial, en particulier au niveau au foie, et d'autre part l'infestation amibienne.

En définitive, dans les anémies tropicales il y aurait carence d'apport, mais aussi carence endogène sous l'influence de facteurs connus ou insoupçonnés.

La carence, dans la plupart des cas, est représentée par le facteur anti-macrocytaire. Ce dernier facteur serait différent du facteur anti-pernicieux ; il est deux points cependant sur lesquels nous devons insister, c'est que :

— d'une part, facteur anti-macrocytaire et facteur anti-pernicieux sont contenus dans la levure de bière.

— d'autre part, il peut y avoir mégaloblastose dans les anémies macrocytiques nutritionnelles.

b) Il y a absence de stockage du facteur extrinsèque par malabsorption.

Nous y trouvons d'abord les stéatorrhées avec les sprues et les parasprues, qui ont fait couler beaucoup d'encre. Il y a ici avant tout des troubles de l'absorption par déficience des phénomènes tissulaires. La vitamine B12 et l'acide folique corrigeraient cet état en favorisant en particulier l'étape de phosphorylation. La vitamine B12 agirait en favorisant l'action des coenzymes vecteurs d'hydrogène et facteurs d'oxydation.

Nous placerons également dans ce chapitre les anémies par obstruction, ou sténoses intestinales.

Les anémies parasitaires d'après Wilkinson devraient également y être rangées. En Scandinavie, von Bonsdorff s'est particulièrement attaché à l'étude de la physiopathologie de l'anémie due au *diphyllobotrium latum*. Quand le sujet présente une anémie hyperchrome mégaloblastique, le ver siège dans le duodenum ou le jejunum, alors qu'en général il se trouve dans l'iléon. L'anémie guérit après l'expulsion du ver, et il est permis de penser que le ver empêche l'interaction des facteurs intrinsèque et extrinsèque.

c) Il y a insuffisance du facteur extrinsèque.

Nous y rangerons en particulier les anémies de la grossesse. Cette question a été revue récemment par MÉRIVALE. Cet auteur considère que l'hématopoïèse fœtale est analogue à celle de malades relevant d'anémies pernicieuses et, en effet, des essais thérapeutiques avec des extraits de porc fœtal ont été négatifs (Wintrobe, 1937). Une substance anti-anémique serait nécessaire pour la formation du sang fœtal et le fœtus l'emprunterait à sa mère, qui dès lors se trouve en carence vis-à-vis de son propre organisme. L'auteur estime que le régime de la femme enceinte en général n'est pas adéquat pour subvenir à ses besoins personnels et

à ceux des globules rouges fœtaux. Pour Ungley, la substance anti-anémique en état d'insuffisance serait dans le cas présent l'acide folique.

Dans ce sous-groupe il faut ranger encore les anémies macrocytiques dûes aux maladies de foie, aux cirrhoses. Elles sont très rares, d'après Jarrold. La vitamine B 12 franchirait bien la barrière intestinale, se stockerait au niveau du foie dans des conditions sans doute différentes de l'état normal, mais ,surtout, il ne pourrait y avoir activation du facteur extrinsèque par une glande déficiente.

Les anémies achrestiques.

Il nous reste à noter un groupe bien à part, c'est celui des anémies achrestiques. La carence est, là, inconnue. L'hémopoïétine existe, et en quantité suffisante, le facteur extrinsèque et le principe anti-anémique sont présents, dans le foie. Il y aurait peut-être, là encore, absence grave d'activation, ou impossibilité d'utilisation du facteur extrinsèque. Le traitement de ces anémies achrestiques est absolument décevant.

SECONDE PARTIE

La Maladie de Biermer Addison

Il est juste de reconnaître que ce fut Thomas Addison qui, le premier, décrivit en 1849 et 1855 l'anémie pernicieuse, et ce ne fut qu'en 1872 que Biermer publia « Quinze cas d'anémie progressive pernicieuse ». C'est en 1900 que Knut Faber insista sur la caractéristique importante de l'anémie pernicieuse qu'est l'achlorhydrie. Plus tard Meulengracht et Hust affirmèrent que l'achlorhydrie précède tous les symptômes de plusieurs années.

Dans la présente partie nous avons l'intention de décrire, dans un premier chapitre, la symptomatologie de l'anémie de Biermer-Addison, tandis que dans un second chapitre nous traiterons uniquement de l'hématologie des anémies hyperchromes mégaloblastiques.

CHAPITRE PREMIER

SYMPTOMATOLOGIE ET EVOLUTION DU BIERMER

Symptomatologie :

Le début de la maladie de Biermer se fait en général insidieusement et les diagnostics faits uniquement au laboratoire ne sont pas rares. Pour être complet, nous citerons cependant la possibilité de début aigu avec de la température. La période d'état est caractérisée par un certain nombre de signes dont les uns nous arrêteront plus que les autres, nécessitant un paragraphe spécial.

Aspect du malade :

Le sujet présente une asthénie importante, alors qu'il conserve un poids sensiblement normal. Cette absence d'amaigrissement permet de différencier le Biermer des anémies macrocytiques nutritionnelles. Dans quelques cas cependant, le sujet peut avoir une perte de poids appréciable par troubles digestifs marqués. Le teint du malade est caractéristique : il est pâle, mais sur ce fond on note l'existence d'un subictère. La peau, sèche et squameuse, peut être parsemée de taches pigmentaires ou hémorragiques. Le malade peut encore présenter des œdèmes discrets au niveau des malléoles, des paupières ; plus rarement il peut s'agir d'ascite. La tachypnée est habituelle, parfois le sujet est très oppressé.

Troubles circulatoires :

Ce sont d'abord des signes fonctionnels banals : des palpitations, de la tachycardie, avec battements exagérés des carotides, des bourdonnements d'oreille, une tendance aux

lipothymies, et même aux syncopes. Certains sujets peuvent même présenter un syndrome de type angineux (Gallavardin).

Les signes physiques :

Ce sont des souffles cardiaques anorganiques, en général systoliques, entendus à la fois à la pointe et à la base.

A la radiographie : une hypertrophie du cœur (Froment) ; parfois on affirmera l'existence d'une myocardie (Laubry).

A l'électrocardiogramme : assez souvent on note une diminution du voltage de QRS, une dénivellation ou un aspect curviligne du raccord ST, un aplatissement de l'onde T ; en général, ces altérations sont tardives et réversibles.

Troubles digestifs :

Le sujet est anorexique, et souvent après une période de polyphagie et de polydipsie. La langue présente les lésions caractéristiques de la glossite de Hunter, mais en pratique on retiendra qu'elle est pâle, saburrale, et que l'haleine est très forte. Le sujet se plaint de flatulence post-prandiale ou continue, sans qu'à l'examen baryté on puisse noter une dilatation stomacale.

L'examen gastroscopique est beaucoup plus intéressant pour les auteurs anglo-saxons. Hardt, après une étude de cent cas, note l'existence de degrés variés d'atrophie. Cette atrophie peut siéger en certains points de la muqueuse stomacale, ou être au contraire diffuse. Cet auteur a vu d'autre part, chez ces malades traités, la disparition de l'aspect atrophié de la muqueuse. Il insiste sur la coexistence de biermer et de cancer, de biermer et de polype. Nous avons déjà cité, au début, l'anachlorhydrie, ou l'achylie complète du côté stomacal. Il est un fait remarquable, que cette achylie persiste en général après traitement.

Les troubles intestinaux sont fréquents, à type de diarrhée, non douloureuse et tardive; certaines formes cliniques sont d'ailleurs des formes diarrhéiques, et en France nous avons plus particulièrement étudié les travaux du Professeur Monges de Marseille. Les selles sont normales et contiennent une grande quantité d'urobiline (0 gr. 90 au lieu de

0 gr. 15). Le foie reste dans ses limites normales et ne présente pas de troubles des fonctions pigmentaires. La rate est normale.

Troubles nerveux :

C'est en 1887 que Lichtheim décrit la dégénérescence combinée subaiguë de la moëlle. Les auteurs anglo-saxons estiment que c'est la règle dans le Biermer, et dans la statistique de Woltmann, sur 150 malades nous relevons 121 cas de complications nerveuses. Dans les auteurs français nous ne retrouvons pas, et de loin, cette proportion qui nous paraît excessive.

Le syndrome le plus grave est celui décrit par Risien-Russel, ce syndrome ne se retrouve pas dans les mégalo-blastoses non Biermeriennes. Il y a atteinte des cordons latéraux avec phénomènes pyramidaux et des troubles des cordons postérieurs avec phénomènes ataxiques ou pseudo-tabès, associés d'ailleurs à des troubles de la sensibilité profonde. L'aboutissement est la paraplégie flasque, les troubles sphinctériens apparaissent, l'état général devient précaire, l'infection cutanée s'en mêle et le sujet meurt.

À côté de la forme typique de Risien-Russel, on note des signes nerveux de moindre importance, qui peuvent exister seuls :

- une paraplégie spasmodique ;
- des formes ataxiques ou sensitives ;
- des formes périphériques à type de polynévrite ;
- des troubles de la sensibilité profonde.

Troubles psychiques et troubles des organes des sens :

Les troubles psychiques sont très polymorphes, ils paraissent liés à une anoxhémie cérébrale et peuvent disparaître rapidement après une simple transfusion de sang.

Les lésions oculaires peuvent être précoces et aider au diagnostic ; là encore les troubles sont susceptibles de régresser. Il peut s'agir de rétinite avec, au fond d'œil, un aspect décoloré blanc jaunâtre, parfois une stase papillaire. Il y a souvent diminution de l'acuité visuelle, mais la surdité complète est exceptionnelle.

Evolution :

Il existe deux faits sur lesquels nous devons insister, ce sont :

a) la possibilité de rémissions spontanées, que l'on ne retrouve pas lorsqu'il s'agit d'anémies macrocytiques nutritionnelles ;

b) le bouleversement apporté par les thérapeutiques modernes dans le pronostic du Biermer. Aujourd'hui le malade traité reste dans un état de guérison apparente. Il s'agit bien de guérison apparente, puisque l'arrêt du traitement conduit, dans les délais variables, à une rechute.

Quel est l'avenir du biermérien traité ?

Il ne semble pas beaucoup plus défavorable que celui du sujet moyen. Les statistiques de l'auteur italien Lioia en 1942, nous permettent d'affirmer que dans les dix premières années qui suivent l'apparition du Biermer, la mortalité est pratiquement nulle. De 1938 à 1944, à l'hôpital de San Camillo de Lellis, à Rome, on note une mortalité de 84 cas de Biermer, dont la répartition suivant les décades de la vie, est :

- de 20 à 50 ans, 7 cas ;
- 50 ans, 11 cas ;
- 60 ans, 23 cas ;
- 60 ans, 23 cas ;
- 70 ans, 29 cas ;
- 80 ans, 14 cas ;

Biermer et Cancer de l'Estomac :

Il est un autre fait qui nous a particulièrement intéressé : ce sont les relations qui existent entre le Biermer et le cancer gastrique. Les rapports de l'Institut Mayo, sur 25 ans, révèlent un accroissement net dans l'incidence des cancers gastriques chez les biermériens :

— sur 211 cas de Biermer, on note 17 cas de cancer et 15 cas de polypes.

D'après Rigler :

1° Il semblerait que l'anémie pernicieuse produit un état pré-cancéreux.

2° L'extrait de foie chez le rat et la souris est susceptible de donner un cancer à l'endroit de l'injection.

CHAPITRE SECOND

HÉMATOLOGIE DES ANÉMIES HYPERCHROMES MEGALOBLASTIQUES

Les mégaloblastoses, biermériennes ou non biermériennes, sont des anémies très graves qui ont un syndrome hématologique analogue. Nous nous proposons dans ce chapitre d'affirmer le diagnostic d'anémie hyperchrome mégaloblastique par l'étude :

- 1° des éléments figurés du sang périphérique ;
- 2° physique et chimique du sang ;
- 3° par ponction sternale.

LES ELEMENTS FIGURÉS DU SANG DANS LES MEGALOBLASTOSES

LES HEMATIES

L'aspect macroscopique du sang du biermérien ou de toute anémie grave de ce type est caractéristique : il est pâle, rosé et très fluide.

Nombre des hématies. — Le nombre des hématies est fortement diminué, en moyenne il y a moins de deux millions d'hématies par millimètre cube. Nous avons relevé dans la littérature un cas de maladie de Biermer-Addison avec 300.000 globules rouges par millimètre cube (Aubertin).

Taux d'hémoglobine. — Le pourcentage de l'hémoglobine est entre 30 et 50 % de sa valeur normale. Les auteurs anglo-saxons préfèrent l'exposer en grammes par 100 centimètres cube de sang (méthode de Sahli). Nous rappellerons que normalement chez l'homme adulte la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 centimètres cube de sang est d'environ 15 grammes.

Transformations et déformations globulaires. — Le diamètre des hématies est augmenté. On traduit cet état par la courbe de Price-Jones. Normalement le diamètre des hématies se situe entre 5 et 9 Mu., dans les cas de macrocytose ce diamètre oscille entre 12 et 14 Mu. L'index volumétrique, ou rapport du pourcentage des volumes des hématies au pourcentage de leur nombre, est nettement augmenté dans les mégaloblastoses. Les globules rouges présentent des altérations dans leur forme : globules en raquette, en virgule, en bâtonnet, etc... On dit qu'il y a Poïkilocytose. Ces globules rouges, d'autre part, sont de taille inégale, normalement, 75 % des globules rouges dans un millimètre cube de sang, ont 7,5 Mu. de diamètre (Hayem). Dans le cas des anémies hyperchromes mégaloblastiques, il y a variété plus grande dans la taille des globules rouges, et surtout le diamètre est plus important. On dit qu'il y a anisocytose.

Anomalies de coloration. — Il y a, d'une manière générale, hyperchromie et, d'autre part, polychromatophilie. La polychromatophilie est la propriété qu'ont les globules rouges d'être anormalement colorés par des colorants basiques.

Le sang péricipérique contient d'autre part des formes anormales de globules rouges qui, avec la polychromatophilie, signent la régénération médullaire.

Globules rouges anormaux :

Les réticulocytes sont des hématies à granulations irrégulières et irrégulièrement disséminées dans le globule. Ces hématies sont relativement nombreuses (3 à 6 %).

Les hématies ponctuées comprennent dans leur protoplasme des granulations arrondies disposées en cercle. Ces granulations sont colorées par des colorants basiques. Elles sont relativement rares.

Les hématies nucléés sont, pour la plupart des normoblastes de taille ordinaire mais à noyau pycnotique. Il n'est pas rare de voir de nombreux noyaux devenus pycnotiques hors de leurs hématies. On peut voir des dégénérescences nucléaires : fonte du noyau, corps de Jolly, anneaux de Cabot. Schilling a signalé également l'existence d'érythrokonies, bâtonnets longs de 2 à 4 Mu.

LES LEUCOCYTES

Il y a surtout leucopénie, et Rieux donne comme pourcentage maximum 5.800 globules blancs, et comme pourcentage minimum 1.600. La formule comprend 55 % de polynucléaires et 45 % de lymphocytes. Dans les polynucléaires, on note :

- une neutropénie ;
- l'absence de basophile ;
- les eosinophiles sont normaux.

Il y a segmentation excessive des noyaux des neutrophiles avec déviation à droite de la formule d'Arneth, signe pathognomonique dans les anémies pernicieuses non traitées. Nous rapportons à ce sujet deux cas d'anémie biermérienne tout à fait typiques :

Neutrophiles	Sujet normal	Biermériens	
Un noyau	5	1	1
Deux noyaux	35	1	12
Trois noyaux	41	11	27
Quatre noyaux	17	29	32
Cinq noyaux	2	28	20
Six noyaux	/	20	5
Sept noyaux	/	8	1
Indice nucléaire	276	468	371

LES GLOBULINS

Il y a diminution du nombre des plaquettes : 70.000 en moyenne. Il n'y a cependant pas de tendance hémorragique.

ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIQUE DU SANG

Résistance globulaire. — Une partie de la bilirubinémie augmentée s'explique par la diminution de vitalité des mégaloctes et d'un petit lot des hématies. Les poussées de déglobulisation vont de pair avec une augmentation de la fragilité globulaire.

Sédimentation globulaire. — Elle est augmentée, ce qui s'explique par la diminution du taux des hématies en circulation.

La Viscosité et la Masse sanguine sont diminuées.

Modification chimique du sang. — Les taux de sucre, d'urée, d'acide urique, et d'acides aminés, sont augmentés. La bilirubinémie est augmentée également (bilirubine indirecte).

Les taux de protéines et de cholestérine sont diminués. Il y a élévation du taux du fer sérique. Il est à remarquer qu'après traitement on peut se trouver devant une anémie par carence en fer. Frandsen rapporte dans « Acta Med. Scandinavica », en 1946, deux cas de sprue où le fer sérique passa après traitement de 152-179 gamma et 173-152 gamma, à 68 et 37 gamma.

LA PONCTION STERNALE ET LE MYELOGRAMME

Les frottis de moëlle ont l'aspect dit « de moëlle bleue ». Cette moëlle osseuse apparaît très riche mais les éléments immaturés y prédominent largement.

Les éléments rouges. — Les éléments pathognomoniques sont :

Le promégalo-blaste, grande cellule à noyau central. La chromatine se présente en grumeaux très foncés, le protoplasme basophile est séparé du noyau par un halo clair. Le promégalo-blaste, pour devenir adulte, passe par un stade de polychromatophilie.

Le mégalo-blaste reste de grande taille mais est tout de même passé de 35 à 20 Mu. ; le protoplasme est acidophile, et surtout, le noyau est remarquable par la finesse et la netteté de sa structure chromatinienne. Ultérieurement le noyau deviendra réniforme.

Les éléments rouges des frottis sont très abondants et le rapport entre éléments myéloïdes et éléments érythroblastiques, normalement égal à quatre, est diminué.

Les éléments immaturés comprennent encore des normoblastes, des hémohistioblastes, des hématies irrégulières avec des mégalo-cytes, des mégacariocytes (les mégacariocytes sont rares, plus grands, leur noyau est hypersegmenté, le protoplasme possède peu de granulations).

Les éléments blancs. — Il y a prolifération des granulocytes centraux, qui fait contraste avec la leucopénie périphérique. On note des formes myéloïdes nombreuses et de taille plus grande. Le noyau, incurvé, ne présente qu'une tendance à la lobulation, d'où déviation considérable vers la gauche de la formule d'Arneth médullaire. Les monocytes sont diminués alors que les lymphocytes sont augmentés.

TROISIÈME PARTIE

MACROBLASTOSES ET MÉGALOBLASTOSES

Les mêmes causes peuvent donner une anémie macro-normoblastique ou une anémie mégalo-blastique, cette dernière étant toujours plus grave. Une anémie macro-normoblastique peut d'autre part évoluer dans le sens mégalo-blastique.

Dans les anémies graves comme dans celles de la sprue ou de l'anémie tropicale, la phase mégalo-blastique est rapidement atteinte, on les connaît le plus souvent au stade de mégalocytose.

Dans d'autres cas comme dans la pellagre le stade de mégaloblastose n'est que très lentement atteint et on ne connaît habituellement que l'aspect macro-normoblastique.

Parfois enfin la moëlle osseuse étudiée au cours des transformations est caractérisée par la présence de normoblastes et de mégalo-blastes : c'est l'anémie dimorphique de Trowell.

Certains auteurs ont même pu constater l'existence d'une phase primitive normoblastique dans le Biermer.

Nous n'exposerons pas ici les différences essentielles entre les mégalo-blastoses non biermériennes et l'anémie pernicieuse, nous les donnerons par ailleurs dans un tableau récapitulatif.

CHAPITRE PREMIER

LES ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES CARENTIELLES

Introduction.

Lucy Wills mit en évidence à Bombay, en 1936, chez les femmes enceintes des classes pauvres, une anémie qu'elle dénomma « the nutritional macrocytic anoemia ». Ces anémies devaient être retrouvées chez tous les adultes par Napier aux Indes, par Trowell en Afrique centrale et par Fairley en Macédoine. L'anémie macrocytique nutritionnelle de Lucy Wills devait, dans les années suivantes, être reconnue en Europe (travaux de Chevallier dans la thèse de Triki, Paris). Sous l'occupation, P. Mauriac et G. Marchal rapportèrent des cas d'anémie par déséquilibre alimentaire. Dans ce chapitre des anémies de carence, l'œuvre de Lucy Wills fut considérable. La doctoresse anglaise ne limita pas seulement son champ d'action aux études cliniques et ses travaux expérimentaux et thérapeutiques sont justement célèbres. Grâce à son traitement vitaminique complexe : le Marmitt, elle abaissa rapidement le taux de mortalité dans ces anémies qui, avant sa découverte, était de 42 % à la maternité de Bombay. En 1937, Lucy Wills, Clutterbuck et Evans, en partant de la levure de bière et du campolon (extrait de foie non purifié), obtinrent par saturation à l'aide du sulfate d'ammonium, deux fractions : une soluble et l'autre insoluble ; la fraction soluble se révéla extrêmement active dans l'anémie nutritionnelle.

Dans ce présent chapitre nous traiterons plus particulièrement des anémies nutritionnelles macrocytiques coloniales. Nous y rangerons également les anémies du Kwashiorkor, de la Pellagre, les anémies para-biérmeriennes, levulo-curables, et les anémies réfractaires.

Dans le cadre des myéloses para-biermériennes nous ne ferons que citer les anémies du lait de chèvre, mises en évidence chez les enfants par Gleinzmann et bien étudiées à Montpellier par Cazal. On les retrouve en Allemagne, en Italie, et en France méridionale. Elles se traduisent habituellement par une association curieuse de :

- macrocytose ;
- hypochromie ;
- et, dans les cas sévères, mégaloblastose médullaire.

LES ANEMIES TROPICALES MACROCYTIQUES

ETIOLOGIE

Fréquence. — Il est bien difficile de donner un chiffre pour exprimer le pourcentage d'anémies tropicales macrocytiques dans les territoires où elles sévissent. On peut cependant essayer de se rendre compte de l'importance de ces anémies en considérant le nombre de cas rapportés par les auteurs suivants :

— Trowell : 450 cas à Kampala, d'anémies macrocytiques dont la moitié du type anémie dimorphique. Le même auteur estime qu'en Ouganda 10 % des adultes sont anémiés ;

— Taylor et Chuttani aux Indes, rapportent 500 cas dans la caste des végétariens ;

— Giglioli insiste sur la grande incidence des anémies macrocytiques ;

— Russel : 100 cas d'anémie macrocytique chez les femmes enceintes de la Côte de l'Or. ;

— Napier et Edwards à Calcutta, après des recherches hématologiques sur 529 femmes enceintes, concluent que dans la plupart des cas existe une insuffisance en fer, la majorité des cas étant macrocytiques.

— Fairley : 36 cas d'anémie macrocytique en Macédoine.

Sexe et âge. — Napier a montré, aux Indes, que l'anémie macrocytique se retrouve avec une égale importance chez

les hommes et chez les femmes. La plus grande incidence se situe entre 17 et 30 ans. Les enfants ne font que rarement des anémies du type macrocytique, et elles n'existent pratiquement pas au-dessous de 12 ans.

Géographie. — Les anémies macrocytiques ont été décrites cliniquement par Lucy Wills dans les régions du sud de l'Inde et en Chine. Trowell les a retrouvées en Afrique centrale ainsi que dans l'Ouest africain. Des cas d'anémie macrocytique ont été mis en évidence en Hollande (Green et Snapper), en Afrique du Nord (Benhamou), en Macédoine (Fairley).

L'anémie macrocytique se présente aux Indes avec une incidence saisonnière entre octobre et avril et dans n'importe quelle caste.

Conditions sociales. — L'origine alimentaire des anémies macrocytiques est des plus nettes. Elle survient aux Indes dans les classes les plus pauvres, mais aussi dans les classes riches où le régime est monotone, déséquilibré. (Snigh : Nutritional Macrocytic Anoemia amongst Vegetarians in forward Areas in the Middle-East campaign. Indian Medical Gaz., 1944 November.)

Trowell, nous l'avons déjà dit ailleurs, insiste sur l'importance, dans ces populations, de la déficience en protéines, en calcium, en acide ascorbique, en vitamine A, en acide nicotinique, en fer et en thiomine. Nous ne reviendrons pas sur l'importance des helminthes et des protozoaires.

Rôle de la grossesse. — Ce rôle a été particulièrement mis en évidence par Lucy Wills et Napier. L'anémie macrocytique survient chez des multipares (3^{me} ou 4^{me} grossesse) ou chez des femmes qui ont eu une histoire d'avortement ou d'enfant mort-né. Chez les primipares on trouve plutôt des anémie du type hypochrome. C'est dans le dernier trimestre de la grossesse que l'anémie fait son apparition, parfois on la voit dans le post-partum. La forme hémolytique serait ici beaucoup plus fréquente.

Nous achèverons nos commentaires sur l'étiologie des anémies macrocytiques par cette phrase de Trowell :

« L'anémie macrocytique nutritionnelle est due à une déficience en fer dans le régime, et quoique plus commune dans

la grossesse et sous les Tropiques, elle peut être vue dans les deux sexes, à tout âge, sous tous les climats et parmi toutes les races. »

(« The Lancet », 1943).

ETUDE EXPERIMENTALE ET PATHOGENIE

Lucy Wills a pu reproduire chez le singe rhesus, impubère, pourvu de la seconde dentition, l'anémie macrocytique nutritionnelle. Elle utilisait pour ces animaux un régime carencé en céréales, avec absence totale de viande, de foie ou de levure de bière. Des témoins recevant le même régime, mais complété par cinq grammes d'extrait de levure « le Marmite » ne firent pas d'anémie macrocytique.

Le principe curatif ne se retrouve que dans les extraits de foie cru. Nous connaissons actuellement la valeur de l'acide folique pour le traitement de ces anémies.

S'il y a évidemment carence d'apport dans les anémies tropicales, il ne faut cependant pas nier le rôle :

- des dysentéries, en particulier l'amibiase ;
- des maladies hémolytiques, en particulier la malaria ;
- des infestations vermineuses ;
- de la grossesse ;
- des anémies hypochromes (Trowell).

Pour Trowell, ces divers facteurs ne joueraient que dans la mesure où le régime serait incorrect. Il est aussi un autre point qui demanderait une longue étude : c'est le système réticulo-endothélial de ces populations, et plus particulièrement le foie, si fragile chez les noirs.

ETUDE CLINIQUE DES ANEMIES MACROCYTIQUES NUTRITIONNELLES

Le mode de début des anémies tropicales peut se schématiser en deux types :

- il peut être relativement aigu, avec température pendant des semaines ou des mois, une grosse rate rapidement douloureuse, une rapide perte de poids.

— Il peut être chronique, avec splénomégalie, non douloureuse, anémie peu importante, compatible avec une relative bonne santé.

Signes digestifs. — Le sujet peut présenter des aphtes dans la bouche, une glossite, mais ceci n'est pas et de loin aussi fréquent que dans le biermer ou la sprue. Il peut être anorexique, et parfois on note des vomissements, une gêne épigastrique, après les repas, n'est pas rare. On rencontre la diarrhée dans 25 à 50 % des cas. Les selles sont bilieuses, jaunes ou verdâtres, on y décèle des aliments non digérés, des graisses. Une radiographie après ingestion de baryte montre une segmentation de la colonne de baryte dans l'intestin, des irrégularités de contour avec perte des plis de la muqueuse (« deficiency bowel pattern » de Golden). Il n'y a pas d'achlorhydrie gastrique constante au test à l'histamine et le facteur intrinsèque est présent.

Syndrome général. — Au début le malade se plaint de faiblesse, de palpitations, de dyspnée et de vertiges. Dans les urines on décèle assez souvent une albuminurie transitoire. En général le sujet est fébrile et présente une splénomégalie.

A l'examen on est frappé par l'existence d'un amaigrissement qui, à la période d'état, se chiffre couramment par 20 kilos. Le sujet ne perd pas seulement son pannicule adipeux, mais ce sont aussi ses muscles qui se fondent.

La peau est dépigmentée et les cheveux sont décolorés. En général on trouve des lésions de la peau à type d'érythrodermies, diffuses ou imparfaitement symétriques. Ces lésions sont écailleuses, sèches ou vésiculaires. Elles peuvent être éphémères ou durables, confluentes, distribuées sur les côtés du cou, du visage, des épaules, sur la partie la plus haute de la poitrine, et dans les creux axillaires.

Les œdèmes ne sont pas rares, dans l'anémie macrocytique. Si parfois on peut les rapporter à l'insuffisance cardiaque qui se rencontre assez souvent dans les cas accentués, il faut justement dire que dans les cas les plus fréquents ils sont dûs à l'hypoprotéinémie. Parfois on pourra observer de l'ascite.

Les troubles trophiques, les ostéopathies par trouble du métabolisme calcique font également partie du syndrome.

Un fait extrêmement caractéristique est l'absence de signes neurologiques, tout au plus pourra-t-on se trouver devant des signes sensitifs à type de fourmillements, ou encore d'engourdissements des extrémités des membres.

Syndrome biologique. — La bilirubinémie est basse, contrairement à ce qu'on voit dans l'anémie pernicieuse. Pour Napier, le trouble dans l'anémie tropicale siège au stade mégalo-érythroblaste de la formation du globule rouge. De tels globules rouges sont moins susceptibles d'être détruits que ceux du biermer, d'où pas d'excès de bilirubinémie. S'il y a excès d'hémolyse dans l'anémie tropicale, c'est dû à la malaria.

Il n'y a pas d'urobilinurie.

Le rapport sérine sur globuline peut être perturbé, et il peut y avoir inversion.

HEMATOLOGIE DES ANEMIES MACROCYTIQUES TROPICALES

L'anémie est principalement sévère et macrocytique chez les végétariens mais plus légère et hypochrome chez les mangeurs de viande ;

Les hématies. — Snigh rapporte des cas d'anémie où le nombre des globules rouges se localisait entre :

— 1.400.000 et 1.750.000 au millimètre cube.

Giglioli note les chiffre extrêmes de :

— 800.000 et 3.700.000 au millimètre cube.

Pour Benhamou, le nombre des globules rouges resterait longtemps autour de :

— 2.500.000 par millimètre cube.

Gupta, enfin, rapporte 203 cas d'anémie macrocytique, dont :

— 36 cas avec 1.000.000 de globules rouges.

— 114 entre 1.000.000 et 2.000.000.

— 53 entre 2.000.000 et 3.000.000.

Les taux d'hémoglobine, pour Giglioli, oscillent entre 25 % et 40 %. Quoi qu'il en soit, tous les auteurs donnent une valeur globulaire modérée, autour de 1,1 à 1,3.

Le diamètre moyen des hématies est moins important que dans le biermer : Snigh donne :

7 Mu, 6 - 7 Mu, 8

et Benhamou :

7 Mu, 2 - 7 Mu, 3

Il s'agit plus de macrocytose que de mégalocytose.

Le volume moyen des hématies est moins élevé que celui des globules rouges du biermer, il y a moins souvent anisocytose et poïkilocytose, et elles sont moins nettes.

La réticulocytose est faible et en moyenne inférieure à 1 %.

Autres signes hématologiques. — Il peut y avoir lymphocytose et souvent on note de l'éosinophilie. La formule d'Arneth n'est pas déviée à droite.

Le nombre des plaquettes est diminué.

La ponction sternale et le myélogramme. — La moëlle est pauvre et on ne retrouve pas la moëlle bleue de P.-E. Weill. Dans la plupart des cas on note l'existence du macroblaste de Naeglele, difficile à différencier du mégaloblaste. Le macroblaste est une grande cellule de 20 Mu., à noyau chromatinien et à marge protoplasmique étroite et très basophile. La structure chromatinienne, moins finement tracée, est moins délicate que celle des mégaloblastes. Le macroblaste est un élément jeune. Taylor, au Punjab, sur 19 ponctions sternales, a mis en évidence dans huit cas des mégaloblastes, dans les anémies macrocytiques nutritionnelles. Le chiffre des macroblastes et des normoblastes l'emporte parfois sur celui des myélocytes et des polynucléaires.

FORMES CLINIQUES

Formes de la grossesse. — Si, au début de la gestation, l'anémie peut prendre une forme chronique, dans le dernier trimestre l'évolution est brutale. Sans traitement, l'anémie peut être fatale en quelques jours, ou l'évolution peut être coupée court par un travail prématuré. L'issue est fatale dans 5 % des cas. Dans ces cas, traités ou non, il y a tendance :

- au travail prématuré ;
- à la mort du fœtus.

Forme dimorphique. — Pour Trowell, l'anémie dimorphique est peut-être bien l'anémie la plus commune des Tropiques. Sur une lame de sang, dans la partie centrale on trouve des cellules de diamètre inférieur à 5 μ , avec anisocytose légère, dans la queue et sur les côtés des cellules ovales, souvent, quelques-unes macrocytique (9 %). Il y a polychromatophilie et à la ponction sternale on met en évidence des mégaloblastes, des normoblastes. On aura deux réponses réticulocytaires par le traitement au fer et aux extraits de foie cru. Dans certains cas le diagnostic peut être difficile si la valeur globulaire est sensiblement égale à 1 et si le diamètre moyen des globules rouges est normal. Dans ces cas une estimation du volume corpusculaire moyen, qui est toujours accru, établira le diagnostic.

Forme Hémolytique. — Le teint du malade est terreux, les sclérotiques sont subictériques, ou franchement jaunes. La diarrhée, les vomissements et les œdèmes ne sont pas rares. La grosse rate, la température et la réticulocytose font penser à quelque facteur hémolytique. Cette forme est celle décrite pour la première fois par Napier au Punjab, c'est la « Bengal Splenomégaly ».

Il y a hyperbilirubinémie : 1 à 3 unités van den Berg, bilirubinémie indirecte. Giglioli rapporte 39 cas avec 2 à 16 unités.

Le type non-hémolytique est rare en Macédoine.

Le type hémolytique est dû sans doute à la phagocytose des globules rouges anormaux par le système réticulo-endothélial qui est actif et hypertrophié en raison d'une maladie chronique.

Forme dite américaine. — Elle a été décrite par Moore dans un rapport sur 56 malades. Il s'agit de sujets blancs, la plupart au-dessus de 50 ans, surtout des hommes. La caractéristique majeure est la déficience des régimes de ces sujets en protéines animales pendant plusieurs années. Des signes de Pellagre, d'aribo flavinose, ou de bériberi sont présents chez la plupart des malades. La peau, hyperpigmentée, rude et sèche, ne présente jamais la fine texture et la couleur citron de celle du biermérien. L'anémie est macrocytai-

re ou mégaloblastique. Il n'y a pas d'achlorhydrie gastrique, le fer dans le sang est normal, le facteur intrinsèque est présent. Ces cas sont traitables par le régime seul.

KWASHIORKOR

Le Kwashiorkor est un syndrome de dénutrition maligne de l'enfant noir. Il a été mis en évidence dans le Kenya en 1924-1926 par Procter. On le trouve surtout en Afrique du Sud, en Nigéria et en Côte de l'Or, au Congo et, avec une fréquence beaucoup moindre, en Amérique Centrale, en Amérique du Sud et aux Indes.

Les troubles débutent en général après le sevrage et en pratique on peut considérer que le Kwashiorkor sévit dans la population infantile entre neuf mois et deux ans.

Étio-pathogénie. — L'influence alimentaire ne semble pas primordiale car :

— d'une part, tous les enfants ont sensiblement le même régime après le sevrage et rares sont ceux qui font réellement du Kwashiorkor.

— d'autre part il y a des cas de Kwashiorkor avant le sevrage et parfois même dès la naissance.

Pour Trowell, cependant il y aurait surtout polycarence en vitamines et en acides aminés. Gilman admet le rôle possible d'une insuffisance en acides aminés, et en particulier en méthionine.

Une hypothèse toxi-infectieuse avait été soulevée par la Société de Pédiatrie de Paris :

— « dégénérescence graisseuse du foie par virus grippal saisonnier. »

Il ne semble pas que là encore on ait approché le problème.

Nous pensons qu'il faudrait orienter les recherches vers les réticulo-endothélioses, et en particulier vers le facteur hépatique.

Étude clinique. — Les signes digestifs sont les premiers en date et marqués par de l'anorexie, des vomissements et de la diarrhée. Les selles, au nombre de quatre à huit par jour, d'abord simplement molles, deviendront sereuses, parfois glaireuses et hémorragiques. A l'examen, ces selles

contiennent des leucocytes, des cellules épithéliales, des grains d'amidon intacts, et, parfois graisseuses, elles ont tout-à-fait l'aspect des matières de la sprue. Un fait caractéristique est l'impossibilité d'arrêter cette diarrhée par la médication habituelle. L'examen radiographique de l'intestin après repas baryté donne les signes décrits par Golden.

Les lésions cutanéomuqueuses sont très intéressantes ; elles constituent le « crazy-pavement » des auteurs de langue anglaise. Certains auteurs ont voulu rapprocher ces lésions de celles de l'aribo flavinose. Hughes a réuni dans un tableau les caractéristiques de ces deux affections, de ce point de vue :

	Aribo flavinose de l'adulte	Kwashiorkor
Bouche :	glossite, cheilosis, stomatite angulaire.	mêmes aspects.
Visage :	lésions séborrhéiques dans les replis nasaux et labiaux.	fissures qu'on retrouve au-dessus des oreilles.
Périnée :	dermatite du scrotum.	écaillage et exfoliation du prépuce et du scrotum, de la vulve et du périnée, fissures et dépigmentation.
Autres régions :	hyperpigmentation.	desquamation et exfoliation sur les surfaces étendues des membres, du dos des mains et des pieds, du bout du nez et des oreilles.

Dans le Kwashiorkor on trouve des bulles pemphigoïdes ou de vastes phlyctènes décollant l'épiderme, soit isolées, soit rapidement confluentes. Elles sont fragiles, fugaces, laissant

à nu le derme, rouge vif et suintant sous forme de placards plus ou moins étendus, circonscrits par une collerette d'épiderme flétri, plissé et hyperpigmenté ; les lésions cutanées, comme dans la pellagre, occupent les surfaces découvertes.

Les cheveux deviennent roux ou châtain clair, ils perdent leur aspect crêpu et se cassent facilement.

Les signes généraux sont marqués par une perte de poids importante, des œdèmes, des lésions osseuses à type d'ostéopathie de famine. L'enfant présente des modifications du caractère : il devient irritable, ou au contraire sombre dans la léthargie. A l'examen on est avant tout frappé par l'existence d'un foie qui deviendra vite énorme.

L'anémie est généralement du type hypochrome, avec normoblastose, mais des anémies du type mégalo-cytaire ou macrocytaire ont été rapportées.

Le taux des sérines est diminué, d'où inversion du rapport sérine sur globuline.

Il y a dégénérescence graisseuse du foie.

L'évolution est fatale, le sujet meurt par inanition, tuberculose, malaria ou septicémie. Cependant, Gilman à Johannesburg a sauvé quelques enfants avec la méthionine.

LA PELLAGRE

C'est en 1867 qu'Haber retira l'acide nicotinique de la nicotine qui reste aujourd'hui la source importante pour la préparation de la vitamine PP. A son tour, Casimir Funck en 1913 isola l'acide nicotinique du riz et de la levure. En 1937, Elvehjem et ses collaborateurs démontrèrent que l'acide nicotinique guérissait la pellagre et la « langue noire » du chien.

Aspect des avitaminoses PP. :

La Pellagre. — C'est l'insuffisance totale de vitamine PP., qui s'observe aux Etats-Unis, en Europe, en Italie et surtout en Roumanie où elle est devenue un véritable fléau social. Le taux de mortalité le plus élevé fut atteint aux Etats-Unis en 1928 :

— 22,4 pour 100.000 habitants dans les treize Etats du Sud.

C'est une maladie des classes pauvres, en particulier des populations dont l'alimentation repose sur le maïs. Cette céréale demanderait en effet des doses plus élevées de vitamine PP., doses qui ne peuvent être apportées par le régime. Il pourrait encore s'agir de carence d'absorption ou d'utilisation.

Rarement on trouvera la forme aiguë du typhus pellagreux, il s'agit le plus souvent du type chronique, comme dans les pays où l'affection sévit à l'état endémique. Erythème, accidents digestifs, troubles nerveux, représentent les trois éléments caractéristiques du syndrome.

L'érythème survient, après exposition au soleil, sur les parties découvertes du corps, il laisse une pigmentation brunnâtre et un état rugueux de la peau. L'érythème, comme la pellagre elle-même, va évoluer pendant plusieurs années, disparaissant en hiver pour réparaître au printemps.

Les troubles digestifs sont avant tout marqués par la gastrite avec anachlorhydrie, la stomatite et les troubles intestinaux à type de diarrhée souvent sanglante. La diarrhée joue un rôle important dans la genèse de la cachexie pellagreuse.

Les troubles nerveux peuvent être périphériques, il s'agit de fourmillements, de brûlures, des extrémités des membres inférieurs, ils peuvent être encéphaliques et c'est alors la folie pellagreuse rare aujourd'hui grâce à la thérapeutique.

Les formes sévères de la pellagre se présentent avec des troubles du système hémopoïétique et du système nerveux associés avec une gastrite chronique et une faillite de la sécrétion de l'acide chlorhydrique de l'estomac. Mais, alors que dans le biermer il y a sécrétion défectueuse du facteur intrinsèque, dans la pellagre il peut s'agir, ou de l'extrinsèque, ou des deux. L'anémie qui accompagne la pellagre est variable en incidence, sa sévérité n'est pas en rapport avec la gravité de la pellagre. Des cas d'anémie hyperchrome mégaloblastique ont été rapportés, et en particulier par Trowell et Moore.

Avitaminoses PP. monosymptomatiques. — Nous ne ferons que les citer pour compléter notre étude :

— formes mentales, de la simple psychasthénie à l'encéphalopathie nicotinique grave.

— formes digestives, en période de restriction alimentaire ; il faut songer à la pellagre devant une glossite, des symptômes dyspeptiques et intestinaux d'apparence banale.

— formes cutanées, enfin.

Avitaminose PP. fruste et inapparente. — Chez l'enfant en particulier on a pu mettre en évidence l'existence fréquente d'avitaminose PP. inapparente chez des êtres se présentant avec de la lassitude, de l'anorexie, des troubles intestinaux, de la pyorrhée alvéolaire ; dans ces cas : importance de la nicotinémié. Il faut souvent un facteur de révélation : maladie pulmonaire, malaria, grossesse, allaitement, opération chirurgicale, désordres au niveau de l'estomac et de l'intestin, fréquence avec les maladies du foie. Le besoin d'acide nicotinique étant proportionnel au métabolisme, il peut y avoir insuffisance dans les fièvres, le cancer et les diverses parasitoses. (Blanc).

Evolution. — La mort survient tardivement, en dehors du traitement, dans un tableau de cachexie et de troubles mentaux, à moins d'affection intercurrente.

Diagnostic. — La nicotinémié est une opération longue et délicate qu'on ne peut réaliser couramment au laboratoire. Elle a cependant son importance dans les avitaminoses PP. frustes.

La porphyrinurie est plutôt un test d'insuffisance hépatique.

L'association des troubles digestifs, des troubles nerveux et des troubles cutanés permet le diagnostic qui sera confirmé par le traitement d'épreuve.

ANEMIES HEPATO-RESISTANTES ET LEVULO-CURABLES

Il s'agit d'anémies mégaloblastiques idiopathiques résistantes aux extraits de foie purifiés, mais levulo-curables (autolysats de foie ou de levure, et par l'acide folique). Nous citerons les travaux de :

— Bomfords et Roads. — Refractory Anœmia (Quart. J. Med., 1941).

— Davidson, David, Innes. — (British Med. Journal 1942)

— Davidson. — Refractory megaloblastic Anœmia. (The Blood, 1948).

— Olmer et Sarles. — Presse Médicale, 1946.

Au myélogramme on trouve parfois l'aspect d'une moëlle dimorphique, mais en général elle est mégaloblastique. L'anachlorhydrie est inconstante et le système nerveux est toujours indemne.

Ces anémies se rapprochent donc de l'anémie tropicale, mais elles surviennent chez des sujets européens n'ayant pas de carence apparente. Davidson soulève, là encore, l'hypothèse d'une perturbation de la flore intestinale, comme Lucy Wills l'a fait pour la sprue.

CHAPITRE SECOND

LA SPRUE ET LES STEATORRHEES

Introduction. — La sprue a été décrite par un médecin hollandais, Ketelaer, en 1672, dans les îles de la Sonde ; et par un Anglais, Hillary, dans la Barbade. Les premiers travaux scientifiques furent faits par Patrick Manson (1880) en Chine, et par un autre Hollandais, Van der Burg (1880), à Batavia.

Jusqu'à ces dernières années, la sprue était reconnue comme une affection tropicale, avec :

- un foyer asiatique (Indes, Chine, Cochinchine) ;
- un foyer océanique (Malaisie, Australie, îles de la Sonde) ;

Nous avons appris à diagnostiquer dans nos régions un syndrome analogue : la « sprue nostras ». D'autre part, Thaysen, en 1929, a proposé de ranger dans le groupe des stéatorrhées idiopathiques :

- la maladie coeliaque décrite par Gee en 1888 ;
- la sprue nostras ;
- la sprue tropicale.

Il faudrait ajouter à ces stéatorrhées primitives, les stéatorrhées secondaires, les stéatorrhées symptomatiques, (Nussbrecher, British Medical Journal, 1937). Nous nous proposons surtout ici d'étudier la pathogénie et la clinique de la sprue, en insistant dans un dernier paragraphe sur les caractères qui permettent de la différencier des autres syndromes analogues.

Notre étude clinique est basée sur les rapports des auteurs suivants :

- Keele et Bound. — A clinical Survey of 600 cases.
- Karamchandani. — Analysis of 242 cases of sprue.

- Chandhuri. — Para-sprue. A study of 22 cases.
- Manson-Bahr. — The sprue. A critical Review.
- Salvesen-Kobre. — Symptomatic sprue.
- Markoff. — Pathogenesis and symptomatology of non tropical sprue.
- Suarez. — Clinical and hématological Review of sprue, based on the study of 150 cases.
- Steen. — Aetiology of sprue-like diseases.
- Hansen. — Endemic or european sprue.
- Rodriguez Molinia. — Hematology of sprue. Report on 100 cases in Puerto-Rico.
- Stalder. — Non-tropical sprue. A clinical contribution.

Etiologie de la sprue. — Nous n'insisterons dans ce paragraphe que sur les faits étiologiques qui n'ont point été rapportés dans notre chapitre de l'étiopathogénie des anémies hyperchromes mégalo-blastiques.

Nous affirmerons d'abord l'importance de la sprue, et pour ce, ne citerons qu'un chiffre : aux Indes, en 1943-1945, sur 8.846 cas d'évacuation médicale, il y eut 1.073 cas de sprue. La sprue survient de préférence chez les blancs européens, mais on la voit aussi dans la race mongole, chez les Indiens. Nous avons écrit par ailleurs qu'elle était autant dire inexistante en Afrique, dans les races noires. Les deux sexes sont également affectés, et surtout les adultes, très rarement les enfants au-dessous de 15 ans (le cas le plus jeune est celui rapporté par Miller en 1933 dans le « Tropical Disease »). Elle frappe surtout les sujets qui ont une ou deux années de séjour colonial, mais ceci n'est pas toujours vrai, puisqu'on signale des cas de sprue dans la Mer Rouge, sur les navires faisant route vers les Indes. La plus haute incidence des cas de sprue aux Indes survient en mai-juin dans le climat frais des collines de l'Assam, ou dans les plaines chaudes du Bengale. L'incidence de la sprue précède nettement celle des dysenteries amibiennes ou bacillaires. Les investigateurs de sprue à Porto-Ricco en 1936, signalaient qu'il s'agissait avant tout de déficience dans les régimes alimentaires ; depuis, on a tendance à rejeter entièrement cette conception, car la sprue aux Indes survient chez des européens qui ont un régime équilibré et assez abon-

dant, alors que les Hindous, avec un régime insuffisant qualitativement et quantitativement, font, non pas une sprue, mais une anémie macrocytique. Comme nous l'avons déjà dit, il est vraisemblable que c'est un ensemble de facteurs qui jouent, et la preuve est, que la plus haute incidence de sprue a été relevée parmi les troupes coloniales vivant dans les conditions de la jungle.

PATHOGENIE

Dans notre première partie nous n'avions envisagé que la physio-pathogénie de l'hémopoïèse ; or, dans la sprue, il est un problème que nous ne pouvions délibérément écarter, c'est celui des troubles de l'absorption. Nous étudierons donc ici les divers modes d'absorption et nous terminerons cette courte étude pathogénique par l'énoncé des hypothèses étio-pathogéniques qui nous ont paru les plus logiques.

I. — Modes d'absorption

Le mécanisme d'absorption le plus élémentaire et celui qui se fait par le jeu de la diffusion et de l'osmose. C'est ainsi que se nourrissent les plantes et les animaux inférieurs. Les animaux supérieurs et l'homme ne conservent ce mécanisme que pour certains de leurs besoins :

- l'eau,
- les cristalloïdes,
- les albuminoïdes.

a) **Absorption des hydrates de carbone** : au niveau de l'intestin grêle, les hydrates de carbone sont dissociés par l'action des ferments digestifs et, en fait, l'absorption se fait à partir :

- de monosaccharides ;
- de disaccharides, moins importants.

Une notion nouvelle entre alors en jeu : c'est celle de l'absorption sélective. Certains sucres et, parmi eux, le glucose et le galactose, sont absorbés beaucoup plus rapidement que d'autres. Cette absorption sélective se fait grâce à la phosphorylation, dont l'existence est démontrée par les faits suivants :

- la muqueuse du grêle, broyée, traitée par la glycérine, « *invitro* », phosphoryle de glucose ;

— le taux des phosphatases inorganiques de la muqueuse intestinale augmente pendant l'absorption des sucres absorbés électivement.

Les autres monosaccharides sont absorbés par diffusion, mais en quantité beaucoup moindre que le glucose.

b) **Absorption des lipides** : l'absorption des lipides a été récemment codifiée par Frazer dans le « British Medical Journal » du 25 octobre 1947.

Un sujet normal absorbe 95 % des graisses ingérées, un sujet qui n'en absorbe que 90 % présente déjà un défaut net dans l'absorption.

L'absorption des graisses peut être divisée en trois **phases** principales :

— **Phase intra-intestinale** : l'étude très exacte de cette phase a été faite grâce au tube de Miller-Abbott, qui permet des prélèvements du contenu intestinal.

Chez des sujets normaux, Frazer trouve :

— la lipase, la trypsine et l'amylase.

— les graisses à l'état de fines particules ;

— des acides gras, des monoglycérides et des sels biliaires.

— le pH est à 6,5.

Les graisses ingérées sous forme de triglycérides sont donc partiellement hydrolysées dans la partie supérieure du grêle, en acides gras et monoglycérides. Ces deux groupes de corps donnent, avec les sels biliaires, un système émulsionnant, système par lequel les glycérides restantes sont dispersées en fines particules de moins de 0,5 μ de diamètres.

— **Passage à travers la membrane externe des cellules intestinales** : il y a deux processus d'absorption pour les graisses :

— par émulsion finement dispersée ;

— par phosphorylation (acides gras).

La membrane intestinale de Bayer peut être considérée comme formée de fins canaux qui peuvent permettre le passage de particules de diamètre égal à 0,3 μ environ. On peut déterminer l'absorption particulaire par l'estimation de la lipémie sanguine ou par des chylomicrographes. Dans la sprue, le processus d'absorption particulaire est perturbé, très souvent. Dans les iléites régionales, une lipémie normale peut

exister, bien que la graisse totale absorbée ne soit pas supérieure à celle des spruiques.

L'adrénalectomie n'affecte pas l'absorption des acides gras, mais semble causer une entrave partielle à l'absorption des molécules de triglycérides. En fait, l'action du cortex surrénal serait due principalement à son effet sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes.

— **Transformation et distribution des lipides à partir des cellules intestinales :** dans des conditions expérimentales spéciales, la resynthèse des triglycérides est démontrée « in vitro » comme elle peut l'être « in vivo ».

Des triglycérides et des phospholipides, mais seulement de petites quantités de glycérides ou d'acides gras peuvent être trouvées dans le chyle durant l'absorption des graisses. Dans le sang, au comble de l'absorption grasseuse, une masse de particules finement dispersées peut être mise en évidence. Elle est composée essentiellement de triglycérides qui ne flocculent pas en présence de protéine plasmatique à pH 7,4. Les triglycérides et les phospholipides sont donc synthétisés par les processus cellulaires. En partant de ce point de vue on peut concevoir le rôle d'une hypovitalité cellulaire dans la pathogénie de la sprue.

c) **Absorption des vitamines :** Il s'agirait, là encore, de phosphorylation qui s'exercerait sur les provitamines.

Cette étude de l'absorption conduit à admettre le rôle essentiel des phénomènes cellulaires sur lesquels la vitamine B12 jouerait le rôle de catalyseur initial.

II. — Hypothèses étio-pathogéniques

Les hypothèses parasitaires n'ont pas prévalu. Il faut reconnaître cependant qu'il y a souvent coïncidence entre une amibiase de rechute et une sprue. Ceci a été particulièrement mis en évidence par Blanc, en Cochinchine. Ce rôle ne semble cependant pas essentiel, puisque Stefanini, sur 1.069 cas de sprue, ne relève que 0,7 % d'amibiase de rechute, puisque la sprue existe dans certaines régions où ne sévit pas l'amibiase, et vice-versa.

Les hypothèses hormonales ont trouvé auprès de certains auteurs une faveur qui semble injustifiée.

Verzar a voulu faire jouer un rôle primordial à la corticossurrénale. Chose impossible, car d'une part, les constatations nécropsiques n'ont jamais confirmé cette hypothèse, et d'autre part, l'hormonothérapie est inefficace. Nous rapportons deux cas dans lesquels les injections de syncorthyl ont eu une influence heureuse sur l'évolution de deux sprues. Cette influence doit être réduite à ses justes proportions et dans nos deux cas les signes hématologiques et digestifs avaient été totalement bouleversés par la Docémine « S » préalablement appliquée. Il est certes juste de considérer que le stress constitué par l'affection spruïque peut amener un hyposurréalisme, mais il est faux de vouloir faire jouer à la surrénale un rôle primitif qui ne s'appuie sur aucun fait rigoureusement vérifiable.

Vedder a été frappé par les répercussions endocriniennes de la sprue. On trouve, en effet :

- des signes d'insuffisance surrénalienne : asthénie, amaigrissement, pigmentation, hypotension, hypoglycémie.
- des signes d'insuffisance thyroïdienne : sécheresse de la peau, altération des phanères.
- des signes d'insuffisance parathyroïdienne : hypocalcémie, tétanie, ostéoporose.

D'autre part, cet auteur, intéressé par le rapprochement clinique et parfois hématologique entre la sprue et la maladie de Simmonds, a voulu faire jouer un rôle primordial à l'hypophyse. On reconnaît en fait aujourd'hui que ces troubles sont tout simplement la conséquence du syndrome étudié.

Les dernières hypothèses, actuellement de mise, sont des hypothèses carentielles. On a d'abord été frappé par les carences en vitamines des spruïques :

- absence de carotène dans le sang, alors que le taux normal de vitamine A est de 70 à 100 U.I. (Bousser et Robineaux).
- carence en vitamine C (la moitié des spruïques n'ont plus d'acide ascorbique dans le sang : Carryer, Ruffin et Perlzweig, « Am. Jour. of the Med. Science », Philadelphia, 1945).
- carence en vitamine K.
- carence en vitamine PP.

Les biologistes ont été amenés à ne plus considérer comme possible, que deux hypothèses que nous avons exposées par ailleurs :

- l'hypothèse de la concurrence vitale ;
- et celle de l'hypovitalité cellulaire.

Nous ne pourrions mieux conclure qu'en rapportant l'opinion de notre Maître, le Professeur Blanc :

« La sprue apparaît donc comme un dysfonctionnement du tractus intestinal, un défaut d'absorption des graisses et des vitamines.

« C'est une polyavitaminose d'absorption.

« La cause profonde et véritable de cette déficience d'absorption nous échappe. »

CLINIQUE

Symptômes de début. — Il est rare que la sprue s'installe d'emblée, avec :

- diarrhée ;
- douleurs violentes au niveau de la muqueuse buccale ;
- inflammation des muqueuses buccales.

En général, la sprue se constitue progressivement, le malade ne présente d'abord que quelques troubles dyspeptiques : dysphagie, anorexie, vomissements, perte de force, de poids, une diarrhée matutinale et impérieuse, mais sans douleur. Dans l'évolution de la sprue on peut voir des rémissions avec arrêt de la diarrhée, retour de l'appétit, mais l'amaigrissement reste progressif. L'asthénie est précoce, et importante ; la perte de poids peut être considérable, puisqu'elle peut atteindre 25 % du poids antérieur.

Les selles. — Les selles sont d'abord de couleur normale, puis elles deviennent blanchâtres, homogènes, mousseuses, plâtreuses, gris sale ou café au lait. Les auteurs anglo-saxons les comparent à du porridge. Le malade peut se présenter à la garde-robe quinze à vingt fois par jour. Les matières sont fermentées et d'odeur piquante. Elles constituent une masse abondante dont le poids oscille entre un et deux kilogrammes par jour, si bien que l'on peut véritablement penser à l'existence d'un mégacolon fonctionnel. Mais surtout, ces

selles sont anormalement riches en graisses, et ceci constitue le symptôme fondamental de la sprue. Cette excrétion des graisses peut même être supérieure au poids ingéré, du fait de l'abondante desquamation de l'épithélium intestinal, riche en matières grasses. L'examen des selles sera fait après repas d'épreuve. Le poids des selles sèches contient 50 % de graisses au moins. (Haues, « American Journal Medicine Science », 1942, september).

L'atteinte des muqueuses. — La glossite apparaît en moyenne trois mois après la diarrhée. C'est une glossite aphteuse, très douloureuse, mais inconstante et très variable. Elle est due à une insuffisance en acide nicotinique, alors que la cheilite angulaire est due à une ariboflavinose. Il y a, en effet, en concordance avec la glossite, et la stomatite, une macération commissurale des lèvres, qui aboutit à une fine fissuration. Pour Manson-Bahr, après une période de trente années et une observation suivie de 500 cas, il n'y a pas de différences dignes d'être notées entre les lésions des muqueuses buccales et linguales dans la sprue, la pellagre, les stéatorrhées idiopathiques, l'anémie pernicieuse et l'avitaminose B2.

L'atteinte cutanée. — Le malade présente un teint terreux patate. La peau est sèche, avec chute des poils ; follicule hyperkératosique, pigmentation. On la différencie aisément de la dermatite de la pellagre qui est photosensible et présente une incidence saisonnière.

Evolution. — La sprue peut évoluer pendant des années avec poussées d'amaigrissement, d'asthénie, d'anémie, de diarrhée. Le malade assiste impuissant à sa déchéance physique, ou plutôt assistait, car l'acide folique et la vitamine B12, plus antérieurement les régimes et les extraits hépatiques, ont bouleversé le pronostic.

Nous ne ferons que citer certains symptômes qui peuvent encore se voir dans la sprue, et qui sont en général dus à des troubles de l'absorption :

- crampes dans les jambes, avec parfois un signe de Chvostek ou de Trousseau ;
- vomissements dans 18 % des cas, aux Indes ;
- hypotension dans 8 % des cas ;
- des signes divers d'avitaminose.

Enfin, le malade peut présenter un symptôme clinique d'anémie grave sur lequel nous n'insisterons pas ici. Un signe physique important est à noter, c'est l'existence de météorisme de l'abdomen.

LE LABORATOIRE

Il n'y a achlorhydrie gastrique que dans 30 % des cas de sprue. Les graisses, dans les selles, doivent avoir un pourcentage de 50 au moins.

La sécrétion du nitrogène est normale, ou peu accrue, ceci permet la différenciation avec les syndromes pancréatiques.

Le test de tolérance aux graisses. — Ce test a été plus particulièrement étudié par Adlersberg (« Journal of Nutrition », 1943). Dans un groupe de contrôle, le taux des lipides totaux dans le sang se trouvait être 275 et 895 milligrammes % ; alors que dans la sprue ce taux était de 165 et 550 %. Le test de tolérance aux graisses est alors effectué : on fait ingérer aux sujets un gramme de beurre par kilogramme de poids. Quatre heures après l'ingestion, le taux des lipides totaux augmentait de 50 % dans le groupe de contrôle, alors que dans les cas de sprue il restait inchangé. Dans trois cas typiques de sprue, après traitement dans les mêmes conditions, le taux des lipides totaux augmentait de 53 %.

Le test de tolérance au glucose. — Le test au rhamnose de Castellani permet d'affirmer l'absence d'absorption du sucre utilisé. Dans la pratique courante on se contente de faire une courbe de tolérance au glucose. On donne au sujet un gramme de glucose par kilogramme de poids et on détermine la teneur en sucre de diverses prises sanguines. Dans les cas de sprue, l'élévation du taux de glucose sanguin est en général inférieure à 40 milligrammes par 100 CC. de sang.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Ils traduisent l'existence d'une inflammation chronique de l'intestin grêle.

A l'examen radiographique simple on est frappé par l'existence de collections anormales de gaz. Les Anglo-Saxons utilisent volontiers la méthode du « Balloon Kymo-

graph », qui montre que dans la sprue il y a diminution de la tonicité de la muqueuse intestinale.

L'examen radiographique est surtout intéressant après repas baryté :

— la baryte chemine lentement et irrégulièrement à travers le jejunum ; la tonicité intestinale est donc devenue irrégulière ;

— à la partie haute du jejunum on note le signe du moulage ;

— enfin, un résidu dans le colon ascendant après vingt-quatre heures n'est pas rare.

HEMATOLOGIE

Les signes clinique de l'anémie arrivent souvent à dominer chez les malades atteints de sprue, et un diagnostic intempestif d'anémie de Biermer-Addison peut être porté. Le degré de l'anémie n'est habituellement pas sévère dans les cas précoces.

Pour Thaysen, sur 45 cas de sprue non tropicale, et 40 cas de sprue tropicale, on note 60 à 70 % d'anémie hyperchrome avec mégalo blastes. Dans la maladie cœliaque, l'anémie est au contraire hypochrome. Ce serait, dit Thaysen, la réaction différente d'un organisme jeune.

Pour Keele, après 600 observations aux Indes, il y a dans 24 % des cas un taux d'hémoglobine inférieur à 12 grammes %, et dans 26 % de cas une anémie du type macrocytaire. Ce dernier auteur ajoute que dans 9 % des cas, il y a anémie hypochrome, et que d'une manière générale le degré d'anémie n'est pas en rapport avec l'importance de la glossite ou de l'achlorhydrie.

La statistique de Suarez à Porto-Rico indique les chiffres extrêmes suivants :

- globules rouges : de 690.000 à 4.410.000.
- blancs : de 1.550 à 13.600.
- hémoglobine : de 2,4 à 14,8 grammes %.
- valeur globulaire : de 0,6 à 2,2.

DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose essentiellement sur les critères posés par Thaysen :

- excrétion importante de graisses ;
- excrétion normale de nitrogène ;
- courbe basse de tolérance du sucre sanguin ;
- taux élevé du métabolisme de base.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous ne ferons, dans ce paragraphe, que citer les principaux caractères des affections qui peuvent simuler la sprue :

Anémie pernicieuse. — Pas d'amaigrissement, pas de diarrhée typique. Absence de tendance spontanée à la guérison.

L'achlorhydrie est constante.

La bilirubine sérique est augmentée. La valeur globulaire est autour de 1,8.

Un biermérien est condamné à être soigné toute sa vie. Il peut présenter des signes de dégénérescence nerveuse grave.

Maladie coeliaque. — La maladie coeliaque survient en général chez les enfants au-dessous de 15 ans. On insiste sur l'existence, dans ce syndrome, des signes de :

- rachitisme ;
- dystrophie génitale ;
- tétanie ;
- mégacolon.

Il existe dans l'état adulte (seconde et troisième décades de la vie), une maladie identique avec ostéomalacie, mégacolon et anémie du type pernicieux. L'anémie, dans la maladie coeliaque, est au contraire du type hypochrome. L'évolution est ici, fait caractéristique, fatale dans 40 % des cas.

Non tropical sprue. — Les graisses excrétées le sont en quantité moins importante. Il y a toujours hypocalcémie par insuffisance d'absorption de la vitamine D, ostéoporose avec tétanie. Cette avitaminose D, par suite des conditions climatiques, est très rare dans la sprue tropicale.

L'anémie n'est jamais très sévère. Elle peut être hyperchromique et mégaloocytaire.

Sprues larvées. — Il s'agit de sujets présentant cliniquement une stomatite ou une glossite, et chez lesquels les examens indiquent l'existence de :

- une excrétion importante de graisses ;
- une baisse de la courbe de tolérance au glucose.

Ces sujets, dit Manson-Bahr, non soignés, sont susceptibles de présenter un syndrome classique de sprue.

Les para-sprues. — Elles ont été étudiées par Cook et Rai Chandhuri aux Indes, et par les auteurs hollandais à Java. En général, dans les antécédents du sujet atteint de para-sprue, il y a une dysenterie ou une colite. Le début est insidieux et marqué par une diarrhée liquide avec mucus et sang ; le nombre des selles et alors de deux à quatre par jour. Les selles ne sont jamais massives, mousseuses, ni semblables à du porridge, comme dans la sprue. L'excrétion des graisses n'est ici que de 20 à 40 %. Les para-sprues touchent aussi bien les Indiens que les Européens. Le simple régime améliore vite ces cas. Quant à l'anémie, elle est, dans un tiers des cas, du type macrocytaire avec hyperchromie et mégaloblastose.

Stéatorrhées symptomatiques. — Là, le diagnostic est évident devant les antécédents du sujet, qui présente le syndrome de stéatorrhée. Les principales causes de stéatorrhées sont :

- les fistules gastro-jejuno-coliques ;
- le dysfonctionnement gastro-Jejunal ;
- la tuberculose et la destruction des glandes du grêle ;
- les rétrécissements du grêle ;
- les ulcérations iléales ;
- le cancer du grêle ;
- le blocage des lymphatiques, le tabès mésentérique ;
- le lymphadénome, le lymphosarcome, des glandes mésentériques ;
- l'atteinte pancréatique.

CHAPITRE TROISIEME

AUTRES MEGALOBLASTOSES NON BIERMERIENNES

Nous étudierons dans ce chapitre des mégalo blastoses d'importance moins grande que celles décrites précédemment. Certaines d'entre elles comme les anémies achrestiques ou l'érythromyélrose aiguë à forme mégalo blastique ne sont pas classées dans les mégalo blastoses par tous les auteurs et nous préciserons pourquoi dans leur étude respective.

Anémie mégalo blastique de la grossesse :

C'est une anémie rare dont la pathogénie est encore discutée. Nous rappellerons que MÉRIVALE estime qu'il y a carence d'un facteur anti-anémique du fait des besoins du fœtus. UNGLEY a identifié ce facteur anti-anémique avec l'acide folique.

L'anémie mégalo blastique de la grossesse serait plus fréquente après de multiples accouchements (AUBERTIN), mais elle peut se voir chez des primipares. Le début est insidieux vers le 5^{me} mois de grossesse et l'anémie ne se révèle vraiment que vers le 8^{me} mois. Les œdèmes sont particulièrement importants, l'ascite se voit de même que l'albuminurie. On note parfois une grosse rate, des vomissements, une diarrhée muqueuse ou aqueuse. Pour AUBERTIN l'état fébrile serait habituel sans qu'il y ait infection.

Hématologiquement l'anémie est parfois des plus sévères avec leucocytose, la lymphocytose serait de mauvais pronostic. Le nombre des plaquettes est normal, la valeur globulaire élevée. Les signes de régénération sanguine sont des plus nets et à la ponction sternale on trouve des mégalo blastes.

L'évolution était fatale avant les découvertes de la thérapeutique anti-anémique. En 1927 Aubertin écrivait que :

« La guérison d'une anémie pernicieuse confirmée avant l'expulsion du fœtus n'a jamais été observée. »

Les extraits hépatiques et l'acide folique ont bouleversé ce pronostic.

Anémies parasitaires et infectieuses :

L'anémie la plus importante, la plus fréquente dans le cadre des mégaloblastoses parasitaires est celle due au *Diphyllobothrium latum*. On la trouve surtout au voisinage des lacs (Finlande, Russie, Suisse, Italie et Autriche). L'organisme parasité n'est pas forcément anémié et encore plus rarement affligé d'une anémie mégaloblastique. La mégaloblastose ne se verrait qu'une fois sur 150 porteurs de bothriocéphale. Sanerstein rapporte 270 cas de parasitose importante avec 60 cas d'anémie du type pernicieux et 26 cas du type hypochromique.

C'est souvent une anémie familiale et on pense que peut jouer quelque facteur héréditaire prédisposant. Von Bonsdorff estime que le ver empêche l'interaction des facteurs extrinsèque et intrinsèque.

L'anémie ne se manifeste qu'au bout de quelques mois lorsque l'organisme a épuisé ses stocks en facteur anti-pernicieux. Au point de vue clinique et hématologique il n'y a pas de différence fondamentale avec le Biermer, un point est souvent discuté sur le traitement : faut-il commencer par déparasiter ou par traiter l'anémie ? Dans certains cas Hirvonen a obtenu la régénération sanguine avec le seul traitement anti-helminthique, dans d'autres cas cet auteur a dû recourir aux extraits hépatiques. Nous pensons qu'il vaut mieux d'abord traiter l'anémie et ensuite déparasiter.

La différence essentielle entre le Biermer et l'anémie pernicieuse due au bothriocéphale est que dans ce dernier cas le sujet traité est définitivement guéri. Hirvonen rapporte le cas d'une jeune femme atteinte d'une telle anémie et guérie par le traitement. Quelques mois plus tard au cours d'une grossesse on la retrouva parasitée alors que tous ses examens de sang étaient normaux. Hernberg s'est attaché à

l'étude du suc gastrique de ces sujets dans les années qui suivirent leur traitement. Sur 24 sujets ayant présenté une anémie pernicieuse il ne trouva l'achlorhydrie que dans douze cas. Il est permis de penser que chez ces douze derniers sujets un facteur héréditaire était peut-être en jeu.

Dans la littérature nous avons relevé quelques cas d'anémie du type pernicieux après parasitage par :

Schistosomum japonicum ;

Trichinose (Battaglia, « Prensa Medica Argentina » 1936)

Ankylostomiase.

Des anémies du type pernicieux ont été rapportées dans les cas de paludisme mais elles sont très rares et douteuses quant à leur étiologie paludéenne. La ponction sternale dans la plupart des cas ne montrait que des macro-normoblastes.

L'anémie du Pérou ou maladie de Carrion (apparentée à la fièvre de Oroya) aurait les stigmates sanguins typiques du Biermer. Le diagnostic est posé par la présence dans les hématies de fins bâtonnets azurophiles. La maladie est transmise par la piqûre de *Phlébotoma verrutum*.

Anémie fébrile aiguë ou anémie hémolytique aiguë de Lœderer-Brill :

Les signes cardinaux de l'anémie de Lœderer-Brill sont la splénomégalie, l'ictère, la diminution du nombre des hématies, la valeur globulaire inférieure à l'unité, une leucocytose avec polynucléose, le retard du temps de coagulation, la positivité du signe du lacet. Dans la plupart des cas l'anémie a une tendance à la guérison spontanée mais parfois on doit recourir aux transfusions sanguines et à l'hépatothérapie (Benhamou). Certains auteurs ont signalé l'existence de mégalo blastoses (Fiessinger), des signes muqueux du Biermer, de l'anachlorhydrie du suc gastrique.

L'anémie de Lœderer-Brill se voit aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

P.-E. Weil avait prétendu que la syphilis pouvait jouer un rôle dans la genèse du Biermer et il l'affirmait dans 11 cas sur 12 d'anémie pernicieuse. Ceci n'est plus retenu aujourd'hui.

ANEMIE MEGALOBLASTIQUE DES AFFECTIONS DIGESTIVES

Les anémies digestives les plus fréquentes sont celles qu'on rencontre au cours du cancer de l'estomac. Les cas d'anémie pernicieuse sont assez rares. Il s'agit d'un tableau typique de Biermer et le diagnostic du cancer de l'estomac peut être des plus délicats. Il semble que cette anémie soit due à l'absence de sécrétion du facteur intrinsèque par l'existence d'une néoplasie diffuse.

Les tumeurs de l'estomac peuvent donner une métastase au niveau de la moelle osseuse, ceci se traduit par l'existence de globules rouges nucléés, surtout des normoblastes; mais les mégalo blastes peuvent prédominer dans certaines formes.

La gastrectomie est en quelque sorte une monstruosité physiologique et on ne peut que s'étonner devant le chiffre modeste des anémies graves. Les auteurs ne sont d'ailleurs pas du tout d'accord sur le pourcentage des complications hématologiques dans les suites des gastrectomies. Henschen mentionne trois cas d'anémie hypochrome après 77 gastrectomies; d'autres auteurs avancent le chiffre de 50 % d'anémie dont 1 % avec mégalo blastose. Guillaume, dans une statistique portant sur 29 résections stomacales cite 12 cas d'anémie pernicieuse. Nous ne pouvons que mentionner la possibilité d'anémie para-biermérienne dans les suites de la gastrectomie, mais nous serions bien en peine de donner un chiffre qui réunirait tous les suffrages.

Chiray et Herfort ont rapporté en 1947 un cas d'anémie hyperchrome chez un sujet atteint de pancréatite chronique. Il s'agissait d'un homme âgé de 48 ans qui présentait un tableau d'anémie biermérienne avec mégalo cytes dans le sang périphérique.

L'auteur italien Ferrannini de Turin a par ailleurs rapporté en 1947 un cas d'anémie pernicieuse chez un sujet atteint de cirrhose du foie avec splénomégalie.

Enfin dans diverses anomalies intestinales on peut retrouver un tableau d'anémie biermérienne. Il s'agit là encore

d'anémie pernicieuse par troubles de l'absorption et la preuve en est faite par l'inefficacité per os des extraits de foie alors que le traitement parentéral est une résurrection pour ces malades.

ANEMIES MEGALOBLASTIQUES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

La plupart des auteurs et plus particulièrement en France Cazal voient à l'origine un trouble nutritif. L'auteur Zuelzer Ogden s'est particulièrement attaché à l'étude de ces mégalo-blastoses dans le Journal Américain de Pédiatrie en 1946.

Le tableau clinique est celui d'une anémie grave avec température, vomissements et diarrhée. Le petit malade a souvent eu au préalable une épisode infectieux avec toux et coryza. A l'examen on note des signes importants :

Un murmure systolique dans la région précordiale ;

L'élargissement de l'ombre cardiaque ;

Une hépatomégalie ;

Une splénomégalie dans 10 % des cas, il n'y a pas d'adénopathie.

Le tableau hématologique confirme cet aspect d'anémie sévère avec diminution des plaquettes, leucopénie et neutropénie ;

Le myélogramme est typiquement biernérien ;

La guérison est rapidement obtenue avec les extraits hépatiques ou la vitamine B 12 aujourd'hui, et cette guérison est définitive.

ANEMIE ACHRESTIQUE

Cette anémie perniciosiforme est fatale dans tous les cas. Tous les auteurs n'admettent pas cette entité nosologique, cependant Cazal la situe nettement entre le Biermer et l'anémie aplastique.

Il s'agit de sujets pâles, fébriles, asthénisés, vite confinés au lit avec pâleur croissante, subictère, parfois splénomégalie et température hectique. Le fond d'œil montre des hémorragies, des flammèches péripapillaires.

Au point de vue hématologique nous avons le tableau suivant :

Anémie à deux millions du type hyperchrome, la valeur globulaire n'est pas très élevée : 1,2, 1,3.

Il y a leucopénie avec diminution du nombre des plaquettes.

Le diamètre des globules rouges est de 7 Mu. 2, 7 Mu. 3; le taux des réticulocytes est de 1 à 2 %, les hématies nucléées sont rares dans le sang périphérique.

La bilirubinémie indirecte est de 1 à 3 unités Van den Berg.

Le myélogramme montre en quantité importante des hémocytoblastes, des mégaloblastes, quelques rares normoblastes mais pas d'érythroblastes en transition avec les formes mégaloblastiques, pas de pluie réticulocytaire.

Le suc gastrique ne présente rien d'anormal si ce n'est l'existence en quantité importante de mucus ; il n'a jamais en particulier l'aspect clair translucide qu'on trouve si souvent dans le suc gastrique du Biermer.

PATHOGENIE

Ce sont des biermériens mais :

La sécrétion gastrique est normale.

Dans leur foie on trouve le principe anti-anémique actif chez les biermériens. Pour Israels et Wilkinson ce serait un défaut d'utilisation médullaire du principe hématopoïétique ou un défaut de sa mobilisation à partir des organes de stockage.

ERYTHROMYELOSE AIGUE A FORME MEGALOBLASTIQUE

C'est l'érythromyélose aiguë de Chevallier. Son évolution maligne est celle d'une leucose. La prolifération mégaloblastique se fait dans le sang, le foie, la rate. Il y a érythroblastose et prolifération réticulaire. La mégaloblastose serait un simple épiphénomène dû peut-être à une carence relative en facteur anti-anémique ; l'organisme ne disposant pas d'une quantité suffisante de ce facteur pour assurer l'évolution normoblastique de l'énorme prolifération rouge.

CARACTERISTIQUES	BIERMER	SPRUE	ANEMIE MACROCYTIQUE
ORIGINE	absence de facteur intrinsèque.	absorption sélective.	carence alimentaire.
LESIONS CONSTANTES	aucune.	aucune.	aucune.
AVENIR	rechutes classiques. mort, si non traité.	rémissions fréquentes.	guérison habituelle.
STEATORRHEE	absente.	massive.	absente en général.
DIARRHEE	symptôme accessoire.	importante.	assez constante.
AMAIGRISSEMENT	nul.	massif.	important.
ANEMIE	des plus graves.	souvent grave et mégaloblastique.	extrêmement variable de caractère et de gravité.
MANIFESTATIONS : CUTANEO-MUQUEUSES	seul signe important : glossite de Hunter.	surtout manifestations muqueuses.	grande variabilité.
TROUBLES NERVEUX	ils ne sont pas rares; en particulier on peut voir une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle.	très rares, ou à type de fourmillements, de brûlures des extrémités des membres.	très rares, ou à type de fourmillements, de brûlures des extrémités des membres.

OBSERVATION I.

Soldat P..., Légion Etrangère. Origine allemande (région de Stettin). — Ce jeune homme de 22 ans a actuellement deux ans de service dans l'armée française, dont sept mois en Indochine.

Diagnostic d'entrée. — Etat cachectique avec anémie.

Examen à l'entrée. — On est de suite frappé par l'état cachectique du malade. En sept mois il a perdu trente kilos. Son état est à proprement parler lamentable, une prostration intense le laisse incapable de répondre à l'interrogatoire. Le pouls est lent et petit, la tension artérielle est à 9/5 au Vaquez. Le sujet, anorexique à son entrée, commence cependant dès le premier jour à présenter de l'appétit.

La langue, décapillée, est rose et légèrement fendillée. Il n'y a pas de subictère.

L'abdomen n'est pas météorisé, mais douloureux, dans son ensemble, à la palpation, avec défense de la paroi. Les deux fosses iliaques sont gargouillantes, mais il ne semble pas y avoir d'ascite.

Le foie est resté dans ses limites normales. La rate n'est ni palpable ni percevable.

Au niveau de l'appareil pulmonaire on note, à gauche, à l'auscultation, une diminution du murmure vésiculaire dans la moitié inférieure de l'hémithorax.

Les deux membres inférieurs présentent un œdème malléolaire prenant le godet, au niveau de la jambe gauche début d'escarre, troubles trophiques cutanés des deux pieds.

Par ailleurs, rien à signaler.

Il raconte. — Dans ses antécédents nous n'avons relevé, jusqu'à son arrivée en Indochine, aucun fait digne d'être cité.

Dès le début de son séjour au Tonkin, le soldat P... a présenté un syndrome diarrhéique, avec :

— vomissements,

— anorexie.

Les selles étaient alors liquidiennes, de teinte jaunâtre, peu abondantes, et leur nombre était de dix à quinze par jour.

Le 26 juillet 1950, le sujet est hospitalisé à That Khé pour syndrome douloureux de la fosse iliaque droite, datant de huit jours. Il présente d'autre part un mauvais état général, il vomit et se plaint de constipation.

Le 28 juillet le chirurgien intervient pour appendicite. Le cœcum est dilaté et a perdu sa tonicité. L'appendice, scléreux, est fixé par de nombreuses adhérences et l'on porte le diagnostic d'appendicite chronique, aucune autre lésion n'étant macroscopiquement décelable. Les suites opératoires immédiates sont excellentes, le sujet ne vomit plus et semble reprendre ses forces.

Le 23 août cependant, l'état général reste mauvais, le teint est terreux et le sujet cliniquement anémié. La langue est rôtie; le ventre, souple, est légèrement météorisé, tandis que la fosse iliaque

droite est gargouillante. Surtout, le sujet vomit et présente une diarrhée tenace. Les selles, jaunâtres, sont liquidiennes, et au nombre d'une dizaine par jour. Ces selles ne sont pas abondantes et n'ont pas d'odeur piquante, elles n'ont jamais été pâteuses. On fait alors pratiquer un examen des selles, qui met en évidence la présence d'amibes, non hématophages. Une numération et une formule sont également faites :

— globules rouges : 3.220.000.

— globules blancs : 6.700.

— taux d'hémoglobine : 65 %.

— éosinophiles : 6 %.

La vitesse de sédimentation est accélérée : 25 pour la première heures, 33 pour la seconde. Il s'agit donc, à cette date, d'une anémie hypochrome.

Le 4 septembre une nouvelle numération est faite : elle est sensiblement la même que la précédente. La cuti-réaction est négative. Sous l'action du sérum anti-dysentérique, on obtient une amélioration de l'état de diarrhée : les selles deviennent pâteuses et moins fréquentes. Cependant, le ventre est météorisé et tendu. Bientôt les vomissements deviennent de plus en plus fréquents, et l'état général s'altère fortement. On met en évidence l'existence d'une lame liquidienne dans les flancs, et le diagnostic de péritonite bacillaire est posé.

Le 18 septembre le malade est prostré, il présente un œdème mou des membres inférieurs, de l'albumine dans ses urines. L'état général est médiocre. L'abdomen est météorisé, à la percussion on note une matité nette dans les flancs, et enfin le signe du flot est décelable.

Le 3 novembre le malade présente une phlébite gauche, et son rapatriement par le « Pasteur » est décidé. Durant le voyage, son état ne fait que s'aggraver, et c'est dans un état général misérable que nous le voyons pour la première fois à Michel-Lévy le 9 décembre 1950, dans le service de notre maître le Professeur Raoult.

En résumé, le soldat P... avait présenté en Indochine un syndrome dysentérique suivi d'un état de dénutrition très marqué, ce en quelques mois. Nous insisterons sur les caractères des selles de notre malade au cours de son état de cachexie :

— elles étaient liquidiennes, elles ne furent jamais massives ni mousseuses. A l'entrée à l'hôpital Michel-Lévy cet état persistait.

Evolution. — Le 14 décembre une radiographie pulmonaire donnait les résultats suivants :

— à gauche, opacité non homogène se projetant au niveau de la région hilare ;

— à droite, opacités grossièrement arrondies à limites floues, siégeant à la partie moyenne du champ pulmonaire. L'aspect radiologique était alors en faveur d'une métastase néoplasique.

Diagnostic. — Cependant, devant l'état cachectique du malade, le caractère des selles, l'évolution de l'affection, l'anémie intense, le Professeur Raoult portait le diagnostic de parasprue. Les examens confirmèrent ce diagnostic.

Examen des selles : Il s'agit de selles diarrhéiques, avec de nombreuses gouttelettes de graisse, des cristaux d'acide gras, et contenant de nombreux débris de fibres musculaires, incomplètement digérés, et des matières amylacées sous forme d'amidon amorphe et cellulaire. On ne trouve pas d'éléments parasitaires. La coproculture ne donne aucun germe.

Numération et formule : Le 14 décembre cet examen est pratiqué pour la première fois et montre l'existence chez notre malade d'une anémie hyperchrome importante :

— globules rouges : 2.000.000.

— globules blancs : 6.600.

— hémoglobine : 60 %.

Le 29 décembre cet examen donnait :

— globules rouges : 1.250.000.

— globules blancs : 7.000.

— hémoglobine : 50%.

— valeur globulaire : 1,4.

La formule était alors composée ainsi :

— polynucléaires neutrophiles : 79.

— polynucléaires basophiles : 1.

— polynucléaires éosinophiles : 6.

— lymphocytes : 12.

— monocytes : 2.

Autres examens pratiques. — Dans les urines, pas de germes visibles à l'examen direct, les cultures sont stériles après vingt-quatre heures.

Tous les examens en vue d'une tuberculisation possible sont négatifs.

Le 1^{er} janvier une seconde radiographie pulmonaire indique un nettoyage radiologique des opacités décrites lors des examens précédents. Il s'agissait probablement d'un syndrome de Löffler.

Le taux des protéines totales est de 65 grammes pour mille ; le taux des sérines, de 40 grammes pour mille, et celui des globulines, de 25 grammes pour mille. Le rapport sérine sur globuline est donc de 1,6.

Traitement et évolution. — Un traitement par la foldine seule était alors institué, à la dose de 20 milligrammes par jour et per os. On pratiqua également une perfusion, par voie intra-veineuse, de plasma, tandis que le malade prenait de l'isonutrine par voie buccale. L'amélioration clinique fut plutôt minime dans les jours qui suivirent. Hématologiquement, après une montée des globules rouges à 3.000.000 par millimètre cube, on notait :

Le 26 janvier, l'ébauche d'une chute globulaire ; la ponction sternale n'avait pas été pratiquée devant l'état du sujet.

Le 26 janvier, devant l'échec de la thérapeutique, on institue un traitement mixte avec :

— la docémine « S » des Laboratoires Roussel, par voie intramusculaire et à la dose de 40 gamma tous les trois jours.

— la foldine à la dose de 20 milligrammes par jour et per os.

On pratiqua trois examens hématologiques, avec les résultats suivants :

Le 3 février : globules rouges : 2.750.000.

globules blancs : 8.800.

hémoglobine : 50%.

Le 16 février : globules rouges : 3.600.000.

globules blancs : 7.400.

hémoglobine : 70%.

Le 28 février, enfin notre malade présentait :

globules rouges : 4.500.000.

hémoglobine : 85%.

Le traitement était alors continué avec la foldine associée au syncortyl. A partir de ce moment-là, le malade va chaque jour beaucoup mieux et son poids croît progressivement. Son appétit est entièrement revenu, et ses selles sont sensiblement normales.

— matières dures, plutôt brunes, de quantité normale, et au nombre d'une à deux par jour.

Le 30 mai, le malade pesait 71 k. 400.

OBSERVATION II

H... Le sujet, âgé de trente ans, compte quatre ans et demi de service. Il est rapatrié d'Indochine après un séjour de vingt-deux mois.

Diagnostic d'entrée : Amibiase hépatique de rechute avec état spruïque.

Examen à l'entrée. — L'état général du sujet est mauvais. Il est d'ailleurs très maigre, accuse un poids de 45 kilos et aurait maigri de 19 kilos. La muqueuse conjonctivale est décolorée, la langue, décapillée, est très sensible. On note de la dysphagie.

Le sujet se plaint de douleur abdominale sans siège précis, de météorisme abdominal post-prandial. Il a quatre selles par jour, de type diarrhérique.

Abdomen : La région coeliaque est très douloureuse spontanément, à la palpation. La corde colique est spastique, la palpation est douloureuse, surtout accentuée au niveau du colon ascendant.

Foie : le rebord inférieur déborde le rebord costal. Il est douloureux à l'ébranlement, sans point douloureux localisé.

La rate n'est pas palpable.

Cœur : bruits normaux. La tension artérielle est à 1-9. Par ailleurs, rien à signaler.

Il raconte. — Il n'avait jamais été malade avant son séjour en Indochine, où il débarque en juin 1948. En juin 1949 il fait

un ictère, avec douleur gastrique au début. Il est hospitalisé trois semaines.

Le 27 décembre 1949 il est brutalement pris de fièvre et de vomissements. Evacué sur l'hôpital, il est le jour même opéré de l'appendicite. Deux jours après, il fait une amibiase intestinale à forme dysentérique, sans confirmation du laboratoire. Traité à l'émétine pondérale, à la pénicilline et à la streptomycine, la guérison clinique se prolonge pendant un mois.

En février 1950 se produit une première rechute à forme dysentérique avec participation hépatique. Un traitement par l'émétine pondérale amène une diminution des douleurs, mais la diarrhée reste persistante.

En mars à Saïgon, seconde rechute avec température et douleurs hépatiques. Traitement par l'émétine (0 g. 60) et la pénicilline.

Le 8 mai sur le bateau qui le ramène en France, il reçoit la dernière injection d'une série d'émétine (0 g. 44) qui lui a été faite durant le voyage.

En résumé, ce malade est atteint d'amibiase intestinale de rechute à forme dysentérique avec participation hépatique, et a subi un traitement à l'émétine en doses insuffisantes.

Il présente actuellement un mauvais état général, on note quatre selles diarrhéiques par jour ; l'état muqueux est fait de glossite et de dysphagie, la sédimentation est à 45-52 ; un myélogramme révèle les formes mégaloblastiques telles que l'on doit les situer aux confins de la sprue :

- lymphocytes : 21.
 - monocyte : 1.
 - plasmocytes : /.
 - pronormoblastes : 0,5.
B/
 - normoblastes : (P 0,5
(OX 5,5.
 - mégaloblaste : /
 - promyélocyte : /
(N 12
 - myélocyte : (E 1,5
(B/
 - métamyélocyte : (E/
(B/
 - granulocyte (E 1,5
(B/
- Cellules à noyau réticulé 1/100.

Parmi les normoblastes oxyphiles, quelques-uns ont un aspect les rapprochant du mégaloblaste.

Traitement et évolution. — A partir du 26 mai, on donne au sujet :

- acide folique : 50 milligrammes (pendant 15 jours).
- vitamine PP. 0,50.
- vitamine B1 : 0,10.
- émétine + pénicilline (1 million d'unités) + streptomycine (1 gr.).

Le 3 mai le transit intestinal est normal. Le sujet se sent transformé mais la vitesse de sédimentation reste accélérée.

Les 27 juin et 3 juillet le malade présente un épisode diarrhéique avec trois selles par jour ;

baisse de l'état général ;

ébranlement douloureux du foie.

Le 29 septembre, numération globulaire et formule leucocytaire :

- globules rouges : 4.600.000.
- globules blancs : 7.000.
- polynucléaires neutrophiles : 56.
- polynucléaires éosinophiles : 1.
- polynucléaires basophiles : 2.
- lymphocytes : 37.
- monocytes : 4.

Conclusion. — Diagnostic de sortie : Hépatite amibienne pré-suppurative, avec amibiase intestinale à forme diarrhéique.

Persistance des troubles du transit intestinal et d'un mauvais état général résistant à tous les traitements.

OBSERVATION III

M..., employé civil. Le malade, âgé de 34 ans, est hospitalisé parce qu'il se sent asthénique, et son affaiblissement est devenu tel que le moindre effort lui est devenu extrêmement pénible.

Il se plaint de brûlures ressenties au niveau de la langue, et dont le début remonte à huit ou neuf mois.

Examen à l'entrée (21 avril 1950). — Ce qui frappe tout d'abord chez ce malade, c'est sa pâleur, uniforme et tirant sur le jaune citron. Les conjonctives, les lèvres, les doigts, sont exsangues. Les sclérotiques sont subictériques.

On ne relève pas sur les téguments de pigmentation très marquée. Les cheveux sont secs et cassants, mal peignés.

Le sujet accuse un amaigrissement de 10 kilos depuis trois mois ; l'amaigrissement est d'ailleurs incontestable, mais le pannicule adipeux est encore assez bien conservé.

Il n'y a pas d'œdème au niveau des malléoles, ni au niveau de la face.

A une impression, dominante, de fatigue permanente, s'ajoutent des vertiges, des maux de tête, un essoufflement au moindre effort.

L'appétit est conservé, mais le malade a constamment une impression nauséuse, désagréable, surtout le matin.

L'abdomen est météorisé, le malade accuse une selle toutes les trente heures. A la vérification, ces selles sont absolument normales, tant par leur quantité, et leur coloration que par leur consistance. On ne relève, à l'examen de ces selles, ni gaz ni dépôts graisseux.

Le foie dont on percute le bord supérieur au niveau du sixième espace, déborde de trois travers de doigts le rebord des fausses côtes.

Le bord inférieur est lisse, l'organe est douloureux à l'ébranlement, et plus particulièrement au niveau du huitième espace, sur la ligne axillaire postérieure.

La rate n'est ni palpable ni percevable.

Le cœur est régulier, sans souffle au niveau de ses orifices. La tension artérielle est à 11-5, le pouls à 80.

Le sujet est subfébrile, la langue est pâle, humide, décapillée, lisse ; on ne note nulle part de rougeur localisée ou diffuse, ou d'aphtes, de glossite de Hunter, malgré les impressions de brûlures signalées par le malade.

Le cadre colique est douloureux dans son ensemble, surtout dans la région cœcale. On note l'existence d'un colon sigmoïde érectile à la palpation profonde de la fosse iliaque gauche.

Il n'y a ni troubles psychiques, ni agitation, ni dépression très marquée.

Il n'y a pas de sensation paresthésique au niveau des membres inférieurs, ni d'atteinte particulière de la sensibilité profonde. La sensibilité osseuse est normale, le sens stéréognosique est conservé, mais les réflexes rotuliens sont très paresseux.

On ne signale rien aux autres appareils.

Le malade raconte. — Ancien boulanger, dont on ne relève rien dans les antécédents héréditaires ou collatéraux, il a fait, à 20 ans, une méningite sur laquelle il n'y a pas de précisions.

En 1940, à l'occasion de la guerre, il fait en Syrie un séjour de six mois sans maladie, et en revient en bonne santé.

En 1943, il est déporté en Allemagne, où il reste jusqu'en juin 1945.

En 1946, alors qu'il est boulanger aux subsistances militaires, une intense sensation d'asthénie l'oblige à interrompre son travail. L'asthénie est accompagnée de douleurs gastriques à type de tiraillement, sans anémie marquée aux dires du malade.

Il fait un séjour d'un mois et demi au centre de repos de Gap, n'y subit aucun traitement particulier, et reprend tant bien que mal son service.

En décembre 1947, une asthénie intense s'installe de nouveau qui provoque son hospitalisation à l'hôpital civil de Marseille, dans les services de M. Pierry.

Le 31 janvier 1948, date de son admission à cet hôpital, est établi le diagnostic d' « état septicémique grave avec hépatite ».

Il est traité par la pénicilline l'émétine et la bévitine.

Le sujet sort de ce traitement très amélioré et il reprend son travail pour deux ans.

En janvier 1950 après ces deux ans passés sans trouble d'aucune sorte il ressent de nouveau de violentes douleurs hépatiques avec vomissements bilieux ; une asthénie progressive s'installe, qui l'oblige une fois encore à interrompre tout travail, et il est admis à l'hôpital Michel Lévy.

Evolution et traitement. — Le 2 avril 1950, le sujet entre à Michel Lévy.

Le 21 avril, myélogramme :

lymphocytes : 5,1.

promyélocytes : 0,5.

myélocytes neutro : 5.

myélocytes éosino : 1,5.

métamyélocytes neutro : 4,5.

métamyélocytes éosino : 0,5.

poly neutro : 34.

poly éosino : 4,5.

promégalo blasts : 3,5.

(basophiles : 8,5)

mégalo blasts (polychromatophiles : 21,5.)

(oxyphiles : 7.) 38,5

normoblastes basophiles : 3,5)

polychromatophiles : 1,5.)

Les cellules considérées comme des normoblastes sont plutôt des érythroblastes intermédiaires ; toute la lignée rouge est mégalo blastique.

Anisocytose avec mégalo cytose. Polychromatophilie discrète.

Poikilocytose, pleiocariocytose nette.

En résumé. — Moëlle mégalo blastique à allure biernérienne.

Le 24 avril, numération globulaire et formule :

globules rouges : 1.7000.000.

globules blancs : 4.500.

plasmocytes : 1.

lymphocytes : 21.

monocytes : 3.

poly neutro : 72.

poly éosino : 3.

Traitement : — Vitamine B12, 15 microgrammes, aux dates suivantes :

5, 6, 7, 8, 9 mai ;

17, 18 mai ;

13, 14 juin, soient 135 microgrammes.

Le 14 juin, état général satisfaisant ; cliniquement, reprise de l'appétit, et du poids.

Hématologiquement : *numération et formule* :

globules rouge : 5.000.000.

globules blancs : 6.000.

poly neutro : 69.

poly éosino : 4.

lympho : 12.

mono : 15.

myélogramme :

lympho : 14,5.

mono : 1,5.

proérythroblastés : 0,5.

érythroblastés B : 0,5.

érythroblaste P : 4.

érythroblastés O : 10,5.

promyélocytes : 1.

myélocytes neutro : 6.

myélocytes éosino : 1,5.

métamyélocytes : 9,5.

granulocytes n : 36,5.

granulocytes é : 5,5.

granulocytes b : 0,5.

Pas d'éléments de la série mégaloblastique constatés.

OBSERVATION IV

X..., Lieutenant, âgé de 36 ans, notre sujet est rapatrié d'Indochine après un séjour de dix-neuf mois.

Le 29 avril 1950, il est admis à l'hôpital.

Il se plaint :

- a) *d'un mauvais état général*, caractérisé par un amaigrissement considérable : en effet, le malade pèse 48 kilos à son entrée à l'hôpital contre 67 kilos au moment de son départ pour l'Indochine.

On note une asthénie intense.

- b) *de troubles cutanés et muqueux* : on note une pigmentation de la peau, prédominant au niveau des parties découvertes.

Existence d'une glossite ; la langue n'est pas décapillée actuellement, mais le malade accuse une sensation de brûlure au niveau des bords, lors de l'ingestion de vin ou de mets acides.

- c) *troubles du transit* : Trois à quatre selles par jour, pâteuses, mousseuses, de couleur grise, et très fétides. L'une de ces selles est matinale : 5 heures du matin, impérieuse, exonérante ; c'est la plus abondante des selles de la journée.

Examen à l'entrée. — Etat général déficient : le malade pèse 48 kilos pour une taille de 1 m. 69. La peau a une couleur bla-

farde, sauf au niveau des parties découvertes où il existe une pigmentation cutanée, de teinte café au lait clair ; la peau est sèche, sans œdème, on note un léger subictère conjonctival, les muqueuses sont un peu décolorées.

Appareil digestif : la langue est sèche, légèrement saburrale, mais non dépillée.

On note un météorisme abdominal assez important.

Le cœcum est empâté, sensible et gargouillant.

Le foie, indolore à l'ébranlement, déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

La rate n'est ni palpable ni percevable.

Appareil cardio-vasculaire : bruits du cœur normaux ; le pouls est à 76, avec un rythme régulier. La tension artérielle est à 10/5-6 au Vaquez.

Appareil respiratoire : rien à signaler.

Système nerveux : les réflexes tendineux sont un peu vifs ; on ne note pas de tremblement des extrémités.

Antécédents : bien que l'on ne relève rien de marquant dans les antécédents du malade avant son séjour en Indochine, il convient de noter des excès éthyliques durant ce séjour, au cours de l'année 1948.

Il raconte. — En juillet 1949, s'installe un syndrome caractérisé par des troubles du transit, ayant débuté par une diarrhée, puis des alternatives de diarrhée et de constipation.

Il y a eu douleur de l'hypocondre droit, sans que le malade puisse se rappeler si, dans le même temps, il a présenté un mouvement fébrile.

Fin juillet le malade est hospitalisé à Grall, et traité par l'émétine pondérale : guérison clinique avec 64 centigrammes.

L'amélioration persiste un à deux mois, puis, s'installent progressivement :

- des troubles du transit, les selles prenant peu à peu le type décrit ci-dessus ;

- une atteinte de l'état général, avec amaigrissement et asthénie ;

- des troubles cutanés et des muqueuses, consistant principalement en une pigmentation cutanée, accompagnée de langue dépillée et d'aphtes buccaux.

- Syndrome anémique.

Noter que pendant le mois de décembre 1949 le malade s'est nourri presque exclusivement de conserves.

En février 1950, le malade est à nouveau hospitalisé à Grall, où il suit un traitement constitué par de la viande crue, des fruits, etc...

- acide folique + vitamine B + vitamine C + vitamine PP.

- Extrait de foie.

- Émétine pondérale à la dose de 44 centigrammes.

Le 2 mars 1950, à l'issue de ce traitement qui a duré vingt jours, on note :

une amélioration du syndrome hématologique et des signes muqueux (langue décapillée).

persistance, cependant, de l'atteinte de l'état général, et du syndrome intestinal.

Examens complémentaires. — Selles : à l'examen direct : présence de trichomonas intestinalis sans autre parasite constaté.

copro-culture : pas de salmonella ni de shigella.

Rectoscopie : muqueuse pâle, d'un aspect de porcelaine ; pas d'ulcérations, seules, quelques glaires.

Poumons : transparence pulmonaire normale.

Foie : le bord du foie déforme légèrement le contour de l'hémicoupe, qui présente une voussure discrète au niveau de sa partie moyenne.

Sang : globules rouges : 3.200.000.

globules blancs : 8.000.

taux d'hémoglobine : 80%.

V. S. : 2 - 4.

lymphocytes : 41.

monocytes : 3.

polynucléaires neutro : 54.

polynucléaires éosino : 2.

myélogramme : mégalo-blaste : 2%.

calcémie : 90 milligrammes.

glycémie : 0,84.

azotémie : 0,40.

cholestérolémie : 1,6.

protidémie totale : 60 grammes.

sérine : 45.

globuline : 15.

rapport sérine sur globuline : 3.

Mac Lagan : indice photométrique 23. floculation positive
test de Gros : 1,9.

Hanger : + + +

Urines : rien à signaler.

En résumé. — Le sujet est affecté d'amibiase chronique, secondairement à forme diarrhéique, avec polyavitaminose du type Sprue.

Evolution et traitement. — Les premiers jours de son hospitalisation, on fait à ce malade quelques perfusions de plasma ; le résultat est excellent sur l'état général, le malade est euphorique dès la troisième injection. Il reprend trois kilos, mais l'état intestinal, le syndrome anémique et l'état hépatique restent sans changement.

Le 30 avril, on commence le traitement d'assaut suivant :

pénicilline : 1.000.000 unités.

streptomycine : 1 gramme.

Emétine : 0,04 gramme.

sulfaguanidine : 5 grammes.

ce, par jour et pendant douze jours.

Le résultat immédiat est satisfaisant. L'état général est meilleur, l'hémogramme atteint 4.000.000 de globules rouges.

Le transit intestinal a tendance à se normaliser, l'état hépatique est très amélioré, la leucocytose baisse à 9.400 avec 60% de poly.

Mais six jours après, soit le

6 mai, se déclare une rechute intestinale avec perte de poids, de trois kilos, baisse de l'état général ; apparaît un œdème des membres inférieurs, remontant jusqu'aux genoux.

Une protidémie de contrôle, révèle :

protéines totales : 50 grammes 0/00.

sérine : 40 grammes 0/00.

globuline : 10 grammes 0/00.

Rapport sérine sur globuline : 4.

Il faut encore noter qu'à l'hôpital ce malade a repris ses habitudes éthyliques.

Traitement : injection de plasma en perfusion lente ; direxiod : 10 comprimés par jour pendant vingt jours ; hépatothérapie injectable : 1 ampoule par jour pendant 20 jours.

Résultat : excellent sauf sur l'état intestinal : les selles sont toujours abondantes ; moins spruïques, elles restent pâteuses.

Second traitement consistant en une cure de direxiod associé à quelques injections de syncortyl. Au huitième jour de ce traitement, apparaît une selle moulée.

Trois semaines après, la dernière numération donne :

globules rouges : 4.200.000 ;

leucogramme : normal.

Le malade a récupéré 5 kilos.

A l'issue de sa convalescence, il reçoit encore une cure d'émétine.

Le 10 août, notre malade nous communique son état de santé : il est en bonne forme, le transit intestinal est resté normal ; préventivement, le sujet fait de petites cures de direxiod.

CONCLUSION. — Le sujet est atteint de sprue tropicale, déjà traitée en Extrême-Orient, avec amibiase hépatique aiguë.

Le premier acte en fut une amibiase intestinale à forme diarrhéique, qui rapidement s'est compliquée d'amibiase hépatique aiguë. (Des amibes hématophages furent découvertes dans les selles.)

Le second acte en fut un tableau de diarrhée chronique, c'est-à-dire une sprue tropicale, qui entraîna un traitement vitaminique et à l'acide folique, mais où l'on négligea l'amibiase.

Au troisième acte nous avons ainsi un tableau de sprue et d'amibiase associées.

A son arrivée en France, sa sprue s'étant améliorée au point de vue hématologique, l'amibiase hépatique était au premier plan, motivant l'émétine et le traitement microbien associés.

Les perturbations protidiques furent plus accusées que dans les cas habituels de sprue tropicale, alors que le métabolisme glucique était sensiblement normal. Ces formes à perturbations protidiques

prédominantes, avec trouble du métabolisme de l'eau, sont particulièrement rebelles.

On n'a pas voulu appliquer à ce cas l'acide folique et la vitamine B 12, qui venaient d'apparaître, car l'avis était que l'amibiase, traitée avec de la patience et du temps, donnerait un résultat.

Les produits iodés ont été excellents dans cette observation.

Le récidivisme éthylique avoué par le malade pendant son séjour à l'hôpital, ne fut vraisemblablement pas étranger à la rechute qui fut constatée dans ce moment-là.

Donc, là encore :

- sprue et amibiase intriquées ;
- thérapeutique spécifique intriquée ;
- résultats excellents.

Les premiers signes de sprue sont apparus très rapidement, soit au cinquième mois de son amibiase, et ont entraîné une rapide cachexie sur ce terrain paludéen, débilité et éthylique notoire.

OBSERVATION V.

M. G... Le sujet, âgé de 39 ans, est rapatrié sanitaire d'Indochine après un séjour de 28 mois sur ce théâtre.

Diagnostic d'entrée : Nous avons pu examiner et observer ce malade dans le service du Professeur Blanc, à l'hôpital Michel-Lévy, où il a été admis avec le diagnostic de Dysenterie amibienne chronique, amaigrissement et anémie.

Antécédents. — Le 10 mars 1949, il fait une amibiase intestinale de première atteinte, qui motive son hospitalisation à Hué ; les examens de selles confirment la présence d'amibes.

Il est traité par l'émétine pondérale et reçoit plusieurs cures de stovarsol et de ganidan.

Cependant, la diarrhée persiste, sans présence d'amibes aux examens de laboratoire, et l'on signale déjà la richesse des selles en globules de graisse.

Rapatrié sanitaire, à bord son état général s'altère progressivement : l'anémie s'implante cliniquement.

Examen à l'entrée. — Le sujet présente alors le tableau classique de la sprue tropicale.

Etat général : le malade pèse 49 kilos, et en a perdu 27 ; le faciès est pigmenté, les muqueuses décolorées ; les cheveux sont rares et cassants, la peau est sèche et squameuse.

Le Syndrome digestif est remarquable : anorexie totale, la langue est complètement décapillée, la muqueuse jugale est couverte d'aphtes.

L'abdomen est ballonné, tendu, douloureux à la palpation dans la région cœcale. Le malade présente 3 à 5 selles par 24 heures.

Elles sont pâteuses, d'odeur aigrelette, grasses, abondantes, à tendance matutinale, exonérantes.

Le Foie est normal.

La Rate n'est pas perceptible.

Par ailleurs, rien à signaler, à part une tension artérielle à 9 et demi/5 et un signe de Chvostek positif.

Examens de laboratoire. — Hémogramme :

— globules rouges : 2.900.000 ;

— globules blancs : 8.600, dont 77 % de polynucléaires sans éosinophilie.

— taux des réticulocytes : 1,5 %.

Médullogramme : taux des érythroblastes : 21,6%.

mégaloblastose minime : 1,7%.

La plupart des mégaloblastes sont du type intermédiaire, modifiés par quelques extraits hépatiques reçus à son arrivée en France.

Bilan glucidique. — Glycémie : 0,98.

L'épreuve d'hyperglycémie montre un léger aplatissement de la courbe de tolérance au glucose.

Transit gastro-duodénal : réplétion normale de la cavité gastrique. Pas de liquide de stase à jeun, motricité normale.

Réplétion des anses grêles à gauche et de la totalité du grêle en quatre heures.

Huit heures après le début de cet examen, réplétion du cadre colique jusqu'au niveau de l'angle splénique, qui ne renferme aucune trace de baryte.

Transit colique accéléré.

TESTS BIOLOGIQUES DIVERS

cholestérolémie : 1,70.

calcémie : 120 milligrammes.

bilan protidique : 70 grammes.

sérine : 35.

globuline : 35.

rapport sérine sur globuline : 1.

Test d'insuffisance hépatique : Mac Lagan et Hanger ne décelent aucun signe anormal.

Bilan rénal : azotémie : 0,27 gramme.

P. S. P. 60%.

Rapport de Cottet : 1,5.

Examen des urines : Rien à signaler.

Fond d'œil : normal.

Electrocardiogramme : rien à signaler.

Bordet - Wassermann : négatif.

Evolution et traitement. — Le sujet est mis au régime des sprütques et reçoit, à partir du 12 octobre.

— acide folique 60 milligrammes par jour pendant 30 jours.

— traitement vitaminique injectable (PP. C. B).

Les résultats du traitement sont spectaculaire sur les aphtes, et sur l'état général, moins étonnants sur l'anémie, qui, persiste, avec 3.200.000 de globules rouges. La crise réticulocytaire est apparue, au quatrième jour, et s'est élevée à 14% ; l'état intestinal demeure inchangé.

Un médullogramme à la fin de la première semaine de traitement indique une réaction normoblastique à 29%, anisocytose avec macrocytose ; on ne relève que 0,7% de mégalo-blaste de type intermédiaire.

Le 20 octobre, huitième jour du traitement, apparition soudaine d'un œdème des membres inférieurs, mou, blanc, gardant le godet, et s'étendant jusqu'à mi-cuisse.

Une protidémie de contrôle révèle alors des chiffres étonnamment perturbés :

- protides totaux : 40 grammes.
- sérine : 35 grammes.
- globuline : 5 grammes.

Cependant, la diarrhée devient liquidienne, et motive un traitement émétinien (0,56), tandis que l'on complète la thérapeutique par des injections intra-veineuses de plasma.

Les résultats sont médiocres, mais la protidémie remonte à 60 grammes 0/00.

L'hémogramme donne :

globules rouges : 3.200.000.

globules blancs : 7.500, avec 80% de polynucléose.

Un troisième médullogramme est superposable au précédent.

Durant fin novembre et début décembre, le malade ne reçoit pour thérapeutique que le traitement vitaminique et l'acide folique ; l'état clinique s'améliore, l'hémogramme oscille entre :

- 3.400.000 et 4.000.000 de globules rouges.

Le traitement vitaminique et l'acide folique sont arrêtés le 3 décembre. Le malade a alors reçu une dose totale d'acide folique de 160 centigrammes.

Le 12 décembre, le sujet fait une hépatite typique, traitée par une cure émétinienne, immédiatement suivie d'une cure importante de conessine et de pénicilline. On a pratiqué avec la conessine une série de douze ampoules injectables d'extraits de foie.

Les résultats sont excellents : l'état intestinal s'est enfin amélioré, il n'y a plus que deux selles par 24 heures, soit moulées, soit pâteuses, mais en tous cas bien colorées, ayant complètement perdu leur aspect grasseux.

L'état général devient satisfaisant, le sujet commence à prendre régulièrement du poids.

L'hémogramme est strictement normal :

— globules rouges : 4.400.000.

— globules blancs : 8.200, avec 71% de polynucléaires.

Un dernier médullogramme ne montre qu'une petite réaction normoblastique à 26,5%, toute mégalo blastose a disparu.

Le malade, qui a été examiné dans les mois qui ont suivi, n'a plus accusé aucun trouble.

Il a récupéré 24 kilos.

Ce sujet a repris du service.

QUATRIÈME PARTIE

Traitement des Mégalocytoses et des Macrocytoses

Jusqu'au vingtième siècle la thérapeutique des anémies était dominée par l'usage du fer. Ce métal fut employé dès l'Antiquité en vertu de l'état de force qui s'y attachait et son intérêt ne fit que s'accroître lorsque, en 1746, à Bologne et à Venise, Galatti et Badia reconnurent sa présence dans les hématies.

Au XX^{me} siècle deux faits essentiels révolutionnèrent les antiques procédés thérapeutiques :

- la découverte de l'opothérapie hépatique et gastrique.
- la généralisation de la pratique de la transfusion sanguine.

Les progrès thérapeutiques n'ont d'ailleurs fait que suivre les progrès cliniques et une précision plus grande dans le diagnostic a permis d'appliquer à tel ou tel syndrome telle ou telle thérapeutique efficace.

Notre étude clinique nous permet de subdiviser le groupe des anémies plastiques et hyperchromes en :

- anémies macrocytiques,
- anémies mégaloérythrocytiques.

Nous verrons l'importance thérapeutique de cette division. Après avoir exposé les différentes méthodes de traitement, nous nous attacherons, dans un second chapitre, à la thérapeutique des anémies les plus importantes.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES DE TRAITEMENT

REGIME ET HYGIENE

Si ces deux facteurs n'ont qu'un rôle mineur dans les anémies graves il n'en reste pas moins vrai qu'ils ont leur importance et en particulier dans la sprue et les anémies nutritionnelles.

Nous avons déjà affirmé par ailleurs que l'inanition n'était pas susceptible de jouer un rôle essentiel comme facteur étiologique des anémies graves. Les sujets atteints d'une anémie chronique auront intérêt cependant à modifier du point de vue qualitatif leur régime afin qu'il soit riche en fer, en graisse (sauf dans les cas de sprue), en vitamines et en hormone hématopoiétique. L'alimentation ordinaire apporte en fait à l'organisme une dose suffisante de fer, les aliments les plus riches étant :

- le sang de porc : 63 %.
- les épinards : 50 %.
- la viande : 37 %.
- les choux verts : 30 %.
- la chicorée et le sel marin : 20 %.

Dans les cas d'anémie sévère le repos absolu au lit sera de mise et dans la plupart des cas les malades l'acceptent facilement en raison de leur asthénie. Un biermérien ou un sujet atteint d'anémie chronique bénéficieront des cures d'altitude ou des cures thermales. Les eaux suivantes sont recommandées dans les états anémiques :

- eaux ferrugineuses : Orezza
Forges
Bussang

— eaux bicarbonatées et ferrugineuses :

Vals

Chatelguyon

Le Pestrin

— eaux arsénicales : La Bourboule.

Le climat marin serait également intéressant car stimulant, mais il ne peut convenir qu'aux sujets résistants du fait de l'intensité de l'insolation, en particulier sur nos côtes.

TRANSFUSION SANGUINE

Deux faits doivent être notés dès l'abord, c'est que :

— d'une part, seules les anémies graves demandent la transfusion sanguine et, pour prendre un chiffre, nous dirons qu'il s'agit des anémies au-dessous de deux millions de globules rouges par millimètre cube.

— d'autre part, ces sujets font facilement des chocs.

Les règles suivantes devront être rigoureusement observées :

— le sang utilisé sera celui d'un donneur du même groupe que celui du transfusé. La transfusion directe est préférable à la transfusion citratée.

— la transfusion sera faite très lentement et on surveillera attentivement le transfusé.

— on ne fera que des petites transfusions de cent à deux cents centièmes cube mais elles seront répétées. Le sang n'a pas seulement un rôle de remplacement, il possède aussi une action anti-hémorragique et il excite l'hématopoïèse.

MEDICATION FERRUGINEUSE

Elle n'a, dans les cas d'anémie grave, qu'une action secondaire ; cependant, le fer sérique doit être maintenu à 120 gamma % chez l'homme et 100 gamma % chez la femme. Le fer est absorbé sous forme d'ions ferreux dans la zone acide du duodénum, et l'ionisation préalable est réalisée par le suc gastrique. Son ingestion s'accompagne de

petits inconvénients, tels la constipation, des troubles dyspeptiques (le prendre au milieu des repas), et parfois il favorise des poussées congestives pulmonaires. On utilise actuellement des préparations ferrugineuses, insolubles ou solubles, à doses fortes : six à dix grammes par jour. Les préparations cupro-ferrugineuses sont des plus actives. Nous n'insisterons pas sur l'intérêt du manganèse, de la chlorophylle, des injections d'histidine et de tryptophane.

VITAMINOTHERAPIE

Les vitamines jouent probablement un rôle dans l'érythropoïèse, mais les faits sont encore imprécis. On estime surtout que l'insuffisance du régime en vitamine entraîne un état de dystrophie permettant aux causes d'anémie de s'exercer plus aisément. Le complexe vitaminé B joue un rôle des plus importants, et surtout dans l'anémie macrocytique nutritionnelle. La levure de bière semble renfermer tous les produits nécessaires à l'hématopoïèse, et en particulier le complexe B. Le facteur anti-macrocytaire s'apparente aux vitamines. Nous rappellerons qu'il n'est pas précipité par le sulfate d'ammonium à saturation, et qu'il n'est pas absorbé par la terre à foulon. On utilise la levure de bière à la dose de deux cuillers à soupe par jour.

OPOTHERAPIE

Cette question est dominée par les travaux de Whipple et de Minot et Murphy.

Opothérapie hépatique.

Les premiers cliniciens qui appliquèrent cette méthode utilisèrent l'ingestion de foie cru. Les doses quotidiennes prescrites étaient de 150 à 250 grammes au moins et les malades se lassaient vite d'une telle médecine. On s'aperçut alors que le foie bouilli et broyé, passé au tamis, mélangé à l'eau d'ébullition, conservait à peu près toute sa valeur

thérapeutique. Les diététistes s'ingénierent à trouver des recettes nouvelles et appétisantes. On alterna, avec une certaine réussite, foie de veau, rognons, ris de veau, cervelle, cœur de bœuf.

Les auteurs crurent avoir trouvé la solution gastronomique du problème en utilisant les extraits de foie de veau, ce ne fut qu'un échec. Ces extraits sont souvent de mauvais goût, et surtout leur valeur thérapeutique est bien inférieure à celle du foie frais.

La mise au point des extraits injectables fut considérée comme un progrès décisif dans la thérapeutique des anémies biermériennes et para-biermériennes. L'activité des extraits hépatiques est indubitablement très grande, mais certains inconvénients proviennent de leur variabilité suivant les échantillons et aussi les saisons. L'effet thérapeutique des extraits hépatiques était alors jugé sur :

- l'amélioration de l'état général du sujet.
- la montée progressive des globules rouges, qui devaient atteindre cinq millions au bout de deux mois.
- la crise réticulocytaire avec afflux d'hématies nucléées et d'hématies polychromatophiles.

Extraits gastriques.

Castle a insisté en particulier sur l'efficacité des préparations de muqueuse antrale. Il s'agit en somme d'utiliser le facteur intrinsèque qui est absent chez le biermérien. On utilise des extraits d'estomac de porc desséché, une cuiller à soupe correspond à 100 grammes d'organe frais, et on donne par jour deux à trois cuillers.

Opothérapie médullaire.

Ce ne peut être qu'une méthode complémentaire, cependant certains auteurs ont rapporté des cas d'anémie hyperchrome médullo-curable. La dose journalière est de 50 à 100 grammes de moëlle de veau fraîche per os.

ACIDE FOLIQUE ET VITAMINE B12

Ces deux nouveaux corps résument les progrès réalisés.

Spies en 1945 obtint la guérison spectaculaire de vingt-six cas d'anémies diverses grâce à l'acide folique. L'auteur, utilisant l'acide folique à la dose de 20 milligrammes par jour, observa les faits suivants :

— une crise réticulocytaire du troisième au septième jour, à 172 pour mille.

— une augmentation des globules rouges, qui passèrent en moyenne de 1.870.000 à 2.690.000, en quinze jours.

— une amélioration clinique nette.

Cependant, les travaux de Ross et d'autres auteurs allaient bien vite ruiner tous les espoirs que l'on mettait dans ce nouveau médicament. Ross traita vingt-deux cas d'anémie pernicieuse par l'acide folique :

— 16 cas per os avec 1,25 à 15 microgrammes par jour.

— 6 cas en injection intra-musculaire avec 30 à 100 microgrammes une fois toutes les quatre semaines.

Il nota que :

— la crise réticulocytaire était moins marquée qu'avec les extraits hépatiques.

— une légère chute globulaire apparaît au huitième jour avec tendance à la macrocytose. C'est ce que nous avons accusé dans notre observation n. 1.

— la glossite de Hunter est imparfaitement améliorée.

— surtout, l'acide folique est absolument détestable quand le sujet présente des manifestations nerveuses.

Sur sept de ses malades, Ross vit naître des troubles nerveux au cours du traitement, chez quatre autres malades des troubles nerveux existants s'aggravèrent, et dans un dernier cas, chez un malade jamais traité, une forme grave se développa.

L'acide folique ne peut donc être utilisé seul, il faut au moins l'associer aux extraits hépatiques, et surtout il faut savoir le reléguer en présence de symptôme faisant suspecter la myélose funiculaire.

La vitamine B12 apparaît aujourd'hui comme le meilleur facteur anti-pernicieux. Les avantages en sont considérables, et outre ses facilités de titrage on a pû noter les faits suivants :

- réponse réticulocytaire avec 25 microgrammes.
- réparation globulaire comparable à celle obtenue à l'aide des extraits hépatiques.
- transformation radicale de la moëlle en 48-72 heures.
- complications nerveuses rapidement influencées.
- glossite de Hunter vite disparue.

Nous avons volontairement omis les possibilités de physiothérapie et de splénectomie dans les cas d'anémie grave, elles sont trop rares et trop incertaines dans leurs résultats.

CHAPITRE SECOND

APPLICATION DU TRAITEMENT AU BIERMER, A LA SPRUE ET A L'ANÉMIE MACROCYTIQUE NUTRITIONNELLE

TRAITEMENT DE L'ANEMIE D'ADDISON-BIERMER

Nous ne reviendrons pas sur les conditions de régime et d'hygiène, qui sont les mêmes pour toute anémie grave. Si l'hépatothérapie amène une métamorphose rapide du myélogramme, et de l'hématogramme du Biermer, le traitement de choix est réalisé aujourd'hui par la vitamine B12.

Dans le traitement d'une anémie pernicieuse il faut distinguer deux phases :

Le traitement d'attaque.

Il sera énergique et pour ce faire on administrera, par voie intra-musculaire, et par jour, 5 à 20 microgrammes de vitamine B12 jusqu'au retour à la normale de la formule sanguine. Les auteurs américains conseillent une injection unique hebdomadaire de 75 à 150 microgrammes. On surveillera l'effet du traitement par les réactions hématologiques caractéristiques.

Le traitement d'entretien.

Les doses seront moins fortes et plus espacées, et elles devront être adaptées à chaque cas.

Lorsque le sujet présente des lésions nerveuse on sera amené à utiliser des doses massives, et ceci pendant un temps fort prolongé.

L'évolution du Biermer a été heureusement favorisée par la thérapeutique depuis 1926, comme en témoigne la statistique de Wilkinson sur 1.532 malades traités, avec une mortalité de 1,1 %, chiffre dû à l'incompréhension et à l'indocilité des malades.

TRAITEMENT DE LA SPRUE

Bien que beaucoup d'auteurs ne soient pas d'accord sur ce point, il semble bien qu'un traitement correct des amibiases ait amené une diminution des cas de sprue. Il est vrai, que doivent jouer également les facteurs régime et hygiène, mais nous ne pouvons rien minimiser.

Le repos doit être absolu, et la question du rapatriement ne doit même pas se poser tant que le malade est grayement touché. Le retour dans la zone tropicale après séjour en Europe peut être accordé si l'intéressé a passé six mois sans rechute, avec des examens biologiques et chimiques normaux.

Le régime n'a plus la place primordiale qu'on lui accordait dans ces dernières années. On prescrira le régime banal des affections intestinales, avec réduction des graisses et au contraire suffisamment de protides et de sucre, facilement assimilables (importance des fruits et des légumes crus). Du point de vue médicamenteux l'acide folique est à déconseiller (les deux malades que nous rapportons et qui ne furent traités que par l'acide folique ne furent qu'améliorés) et la vitamine B12 doit être utilisée. Notre observation n° 1 est caractéristique à cet égard, l'amélioration hémalogique, faible avec l'acide folique, a été spectaculaire avec la Docémine « S ». Il semble d'autre part que le spruique tire avantage d'injections intra-veineuses de diverses vitamines et de quelques piqûres de syncortil.

TRAITEMENT DE L'ANEMIE MACROCYTIQUE NUTRITIONNELLE

Le repos doit être complet, tandis que le régime sera riche en protides et en sucres assimilables.

Les vitamines seront largement utilisées, mais le traitement de choix sera réalisé avec la levure de bière. On prendra de préférence de la levure bien fraîche. Lucy Wills recommande une préparation de levure autolysée, riche en facteur anti-macrocytaire le « Marmite ». Il semble qu'une

bonne levure fraîche, à la dose de deux cuillers à soupe par jour, donne le même résultat. Souvent d'ailleurs, les médicaments devront être associés, et on aura avantage à donner le facteur anti-pernicieux avec la phytothérapie. Ceci ne se discute évidemment pas dans les cas d'anémie dimorphique.

TRAITEMENT DES ANEMIES DE MOINDRE IMPORTANCE

Dans les cas d'anémie infantile macrocytaire, d'anémie pernicieuse de la pellagre, le traitement de base sera effectué à l'aide de la vitamine B12.

Dans les anémies hépato-résistantes, et les anémies macrocytaires de la grossesse, la lévulothérapie reste le traitement à prescrire.

Dans les anémies parasitaires, le traitement anti-anémique prend le pas sur le traitement anti-parasitaire. La vitamine B12 reste, là encore, supérieure à l'hépathothérapie.

CONCLUSIONS

Les conclusions que nous poserons sur :

- la clinique
- la thérapeutique
- et la physiopathologie

des anémies mégalocytaires et des anémies macrocytaires, pourront être les suivantes :

*
* *

Ces anémies sont aujourd'hui bien connues cliniquement, et leur diagnostic peut être posé grâce à des critères indiscutables. Les travaux hématologiques de Hayem et de P.-E. Weil nous permettent d'être absolument affirmatifs. Si, en effet, certains signes cliniques, comme l'absence d'amaigrissement dans la maladie d'Addison-Biermer, la stéatorrhée dans la sprue, l'amaigrissement important dans l'anémie macrocytique nutritionnelle, sont des signes de forte présomption pour le diagnostic, c'est, en définitive, l'examen du suc gastrique et la ponction sternale qui emporteront notre conviction en signant :

- la présence ou l'absence de suc gastrique,
- l'existence d'une moëlle en état de régénération avec ses cellules caractéristiques : les mégalo blastes ou les macro blastes.

*
* *

Les sujets atteints de mégalo blastose sont guérissables, ou tout au moins mis en état de guérison apparente, depuis les travaux de Whipple, de Minot et Murphy ; les macrocytoses sont vite curables grâce au facteur anti-macrocytaire de Lucy Wills. Actuellement nous possédons, avec la vitamine B12, un agent anti-pernicieux d'une efficacité extraordinaire.

La vitamine B 12 est active à la dose de deux à quatre millièmes de milligramme, administrés par voie parentérale.

La vitamine B 12 se révèle active dans :

- l'anémie pernicieuse d'Addison-Biermer.
- l'anémie macrocytique nutritionnelle.
- l'anémie infantile macrocytaire.
- l'anémie de la sprue, tropicale et non tropicale.

Enfin, et surtout, nous pouvons, grâce à la vitamine B12, intervenir efficacement contre le syndrome neuro-anémique.

*
**

La physiopathologie de l'anémie macrocytaire tropicale est dominée par la notion de carence. Si les exocarences, d'apport alimentaire, sont indiscutables, le rôle des endocarences et des entérocarences n'en est pas moins important.

Il faut également faire une place à part aux affections anémiantes : le paludisme, les dysentéries chroniques, les altérations hépatiques, la syphilis, la tuberculose, la bilharziose.

Les progrès des biochimistes et des physiologistes de langue anglaise nous permettent d'espérer que dans un proche avenir la physiopathologie des mégalo blastoses ne sera plus un mystère. Nous connaissons actuellement deux facteurs, les facteurs intrinsèque et extrinsèque de Castle, et il apparaît bien que le principe anti-pernicieux provienne de leur interaction. Après absorption par la muqueuse duodénale, et stockage au niveau de la glande hépatique, il semble vraisemblable que le principe anti-pernicieux soit activé par un certain nombre de facteurs, au rang desquels devrait sans doute prendre place l'acide folique. Le principe véritablement actif, à l'échelon médullaire, serait donc essentiellement différent de la vitamine B12, qui ne ferait ainsi figure que de facteur primitif, dans une chaîne de réactions encore inconnues. Les différentes anémies que nous venons d'étudier nous apparaissent alors comme la faillite d'une des quelconques réactions de la chaîne envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

- AMIL et WRIGHT. — Traitement par l'acide folique de l'anémie pernicieuse. *Am. Med.*, 10 août 1946.
- ANDRE. — Anémie mégaloblastique de la grossesse. *Le Sang* 1949.
- ANGIER. — La structure et la synthèse du facteur lactobacillus casei d'origine hépatique. *Sciences* 1946.
- ASCHKENASY. — Indice nucléaire de l'anémie pernicieuse. Sa signification et son évolution clinique. *Le Sang* 1947.
- AUGIER. — Congrès des colites. Plombières-les-Bains 1935. *La Sprue*.
- BATTAGLIA-ARATA. — Pernicious anaemia and trichuris Infestation. *Prensa Med. Argentina* 1936 April.
- BEAU, SPIES, BLANKENHORN. — Secondary Pellagra. *Medicine* 1944 Fev.
- BENHAMOU. — Les anémies macrocytaires non biernériennes. *Sud Méd. et Chirurgical*, janvier 1939.
- BENNETT, HARDWICK. — Chronic jejuno-ileal insufficiency. Pathogenesis of Coeliac Disease, Tropical Sprue and over Conditions. September 28.
- BERCK, CASTLE. — Vitamine B12. Identité avec le facteur extrinsèque et le facteur anti-pernicieux du foie. *New-England Journal of Medicine* 1948.
- BERGERET. — Syndrome de dénutrition maligne de l'enfant noir ; le « Kwashiorkor ». *Sud Médical et Chirurgical*, août 1949.
- BERNARD, RAMBERT et GADJOS. — Acide folique, son action thérapeutique. *Pr. Méd.* 28 décembre 1946.
- BERTRAND-FONTAINE. — Cas de sprue non tropicale. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, juillet 1947.
- BESANÇON-KLOTZ. — Les avitaminoses. Masson 1948.
- BETHELL, MEYERS, ANDREWS, SWENSEID, and BROWN. — Metabolic function of pteroylglutamic acid and its hexaglutamic conjugate. Hematology and urinary excretion studies on patients with macrocytic anaemia. *The Jour. of Laboratory and Clinical Medicine* 1947.
- BETHELL et STURGIS. — Modification des manifestations nerveuses de l'anémie pernicieuse, sous l'influence de la thérapeutique. *Blood*, 1948.
- BIANCHI. — Contributo allo Studio delle Sindrom Anemiche post-malariche, *Revue di Malarialogia*, Sez I, 1940.

- BLANC et BORDES. — Le traitement de la sprue. Marseille Médical 1934, février.
- BLANC et SIGUIER. — Guide clinique et thérapeutique. S.I.L.I. 30 décembre 1948.
- BONNI, DUBOURG et MORETTI. — Acide folique et anémie pernicieuse. J. Méd. de Bordeaux, octobre 1946.
- BONDSDORFF. — Bull.As. Suisse. Sc. Med. 1947. Blood 1948.
- BOUSSER et ROBINEAUX. — Sprue. Semaine des Hôpitaux de Paris, juin 1949.
- BOWN, SCOTT, TROWELL. — Deficiency Bowell Pattern in Polish Refugees, African and Indian Adults and Children. Kwashiorkor. The Lancet, 1944 December.
- BRESTER, IENS, GEERTS. — Nd. I.D. Tsch. Gènes 1949.
- CAZAL. — Mégaloblastoses non biernériennes. Revue d'Hématologie 1949 Sprue et Biermer. S. H. P. 1947.
- CHANDHURI et RAI-CHANDHURI. — Para-sprue. A study of 22 cases. Ind. Med. Gaz. 1944 September.
- CHILDS and DICK. — Pancreatic Function in a Case of non-tropical Sprue. Arch. Intern. Med. 1940 october.
- CHIRAY-HERFORT. — Anémie hyperchrome au cours des pancréatites chroniques. Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition. Paris 1947.
- CICLY, D. WILLIAMS. — Kwashiorkor. The Lancet, avril 1949.
- CROIZAT, REVOL et BERTOYE. — Anémie de Biermer hépatorésistante traitée avec succès par la vitamine PP. et l'hépatothérapie associées. Altération du grêle. Lyon Médical 1944, 171, n° 6.
- DAMESHEK. — Vitamine B12. Blood Janvier 1949. Acide folique et anémie. Blood Juin 1948.
- DAVIDSON. — L'acide folique et ses dérivés dans la pathogénie de l'anémie mégaloblastique. The Lancet 1949.
- DELOYERS. — Physiopathologie de la gastrectomie subtotale pour ulcus. Acta Gastro. Enterologica Belgica 1946.
- DROUET, FAIVRE, REN et SADOUL. — Anémie pernicieuse traitée par A.F., B.M. Loc. Med. Hop. Paris 26-2-1948.
- DUCHESNAY. — Considérations biologiques sur la vitamine B12. Gazette Médicale 2-5-1950.
- ELLINGER. — Flore intestinale. Nature 1944.
- FAIRLEY. — The clinical and biochemical Syndrom in Lymphadenoma and allied Diseases involving the mesenteric Lymph Glands. Brit. Med. Jour. 1937.
- Prognosis of tropical Sprue. Lancet 1936 April.
- Tropical Sprue with special reference to intestinal absorption. Part I. ROY. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1936 June.

- FAIRLEY, BROMFIELD, FOY, KONDT. — Nutritional Macrocytic Anemia in Macedonia, a preliminary Report. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1938 August.
- FARRERAS-VALENTINI. — Physiopathologie et clinique des anémies par carence.
- FERRANNINI. — Splenomegalic Cirrhosis of the liver with perniciouslike-anemia. Minerva Medica, Turin 1947.
- FRANDSEN-KRINGELBACH. — Investigation in the Behaviour of the serum Iron in hyperchromic Sprue anemia. Acta. Med. Scandinavica 1946.
- FRAZER. — A new mechanism of vitamin deprivations. Brit. Med. JO. October 1949.
- Etiologie de la stéatorrhée l' « Absorption ». Ibid. 1947.
- FRUHLING, ROGER, SPEHLER. — Physiopathologie de la moëlle osseuse dans le Biermer. Le Sang 1949.
- GADJOS. — Rôle de certains facteurs B. dans l'hémopoïèse. Soc. Fr. d'Hématologie, mars. 1946.
- GIGLIOLI. — Megalocytic anemia of east Indians in British Guiana. Report. Surgeon General for year 1934. App. II.
- GIRWOOD. — Les relations entre vitamine B12 et acide folique. Edimbourg Med. Jour. 1950.
- GOODAL et BANERGE. — L'acide folique dans l'anémie pernicieuse. The Lancet, Janvier 1948.
- GREIG. — Case of urinary Bilharziasis showing marked anemia and Resistance to antimony Treatment. Jour. Trop. Med. and Hyg. 1940 September.
- HALL et CAMPBELL. — Vitamine B12, Mayo Chir. Dec. 1948.
- HALL, MORGAN et CAMPBELL. — Mayo Chir. 1949.
- HANSEN. — Endemic european Sprue. Dent Med. Woch. 1937.
- HARDT, SCHWARZ, STEIGMANN. — Gastroscopic observations in pernicious anemia Gastroenterology. Baltimore 1945.
- HEINLE, WELCH et PRITCHARD. — Vitamine B12 et acide folique. The Lancet 1950.
- HIRVONEN. — Observations throwing light on the Pathogenesis of pernicious Tapeworm Anemia. Helsinki 1947 et Excerpta 1948. On the differential Diagnosis between pernicious Tapeworm Anemia and cryptogenetic Pernicious Anemia incarcinos of *Dyphyllobotrium latum*. Excerpta 1948.
- HUGHES. — Fatty Liver and Malignant Malnutrition. The Lancet 1945 Décembre.
- Kwashiorkor and Ariboflavins. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 1946 April.
- HURST. — The pathogenesis of the Sprue Syndrom. Guy's Hosp. Rep. 1942.
- INGELFINGER-MOSS. — The Motility of the small Intestine in Sprue. Jour. Clin. Investigations. 1943, May.

- ISRAELS-SHARP. — Vitamine B₁₂ et acide folique. *The Lancet* 1950.
- JARROL, et VILTER. — *Journal Trop. Med. et Hyg.* 1937 Novem.
- KADE. — The necessity and Task of the advisory centres for pernicious anaemia, for the early Diagnosis carcinoma of the Stomach Medizinische Klinik, Berlin 1947.
- KARAMCHANDANI. — Analysis of 242 cases of Sprue in Indian Troops. *Indian Med. Gaz.* 1946, January.
- KASSIRSKY. — Examination of Bone Marrow in Tropical Disease. *Arch. F. Schiffs. U. Trop. Hyg.*, 1932.
- KEELE. — A study on the onset and cyclic development of the Sprue Syndrom. *Brit. Med. Jour.* 1946, July.
- KEELE et BOUND. — Sprue in India. A clinical Survey of 600 cases. *Brit. Med. Jour.* 1946, January.
- KREBS. — Métabolisme des acides aminés. Synthèse de la glutamine. *Biol. Chem. Jour.* 1936.
- LE GAS. — Un cas de sprue en Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Exotique* 1930.
- LEISHMAN. — Thoughts on Sprue after Experiences in India. *The Lancet*, 1945, December.
- LEITNER. — The Physiology of the small Intestine. Its application to the Actiology of Sprue. *Tropical Disease. Bulletin* 1942, N° 8.
- LESTER-SMITH. — Le facteur anti-pernicieux du foie à l'état cristallisé. *Brit. Med. Jour.* 1949.
- Le groupe des facteurs de la vitamine B₁₂. *Ibid.* Janv. 1948.
- LIOIA. — Statistical Remarks on the morbidity of pernicious Anemia from 1938 to 1944 in the Hospital San Camillo de Lellis in Rom ; Pathogenic Considerations. *Progresso Medico*, Naples, 1948.
- LUNDSTEEN. — Symptomatic Steatorrhoea in carcinosca diffusa and the Puerperium, *Hospitaistidende* 1937, June.
- MAEGRATH. — Absorption des glucides dans la sprue. *The Lancet* November, 1945.
- MANSON-BAHR. — Glossitis and vitamine B₂ Complex in Pelagra, Sprue and allied States. *The Lancet*, 1940 September.
- MARKOFF. — Pathogenesis and Symptomatology of non tropical Sprue. *Schweiz. Med. Woche* 1940 November.
- MARSHALL, CHALMEN. — Activité hémapoiétique de B_{12c} et B_{12d} dans l'anémie pernicieuse. *Brit. Med. Jour.*, January 27th. 1950.
- MAYAN. — Essai d'interprétation des travaux modernes sur la Sprue. Thèse de Marseille, 1950.

- MESSERSCHMIDT. — Les dangers de l'acide folique dans le traitement de la maladie de Biermer. *The Lancet* 1948, N° 5.
- MEYER. — L'acide folique dans l'anémie pernicieuse. *Blood*, Janvier 1947.
- MILLER-REGINALD. — Sprue, commencing at 11 $\frac{1}{2}$ years of Age. *Pro. Roy. Soc. Med.* 1933 December.
- MILLER-RHOADS. — The effect of Liver extracts on the small intestine of Patients with Sprue. *Am. Jour. Med. Sc.* 1936 April.
- MINOT. — *Boston Medical and Sc.* 26 août 1926.
- MINOT-MURPHY. — Treatment of pernicious Anœmia by a special Diet. *Jour. Am. Med. Ass.* 1926.
- MONGES. — La forme diarrhéique de l'anémie pernicieuse. *Le Sud Médical et Chirurgical*. Mai 1939.
- MOORE, VILTER, MINNICH, SPIES. — Nutritional Macrocytic Anœmia in Patients with Pellagra or Deficiency of the Vitamin B Complex. *Jour. Lab. et Chir. Med.* 1944 December.
- MULLER et TROUILLER. — Anémie de Biermer à forme diarrhéique. *Le Sang* 1947.
- MURPHY. — Twenty years of Liver therapy. *Blood the Jour. of Hematology*. New-York 1948.
- MUSSELMAN. — Pellagra in american and japanese Prisons. *Bull. U.S. Army Dept.*, 1946 April.
- NACHMANSOHN, JOHN et WAELSCH. — Effet de l'acide glutamique sur la fonction de l'acétylcholine. *Biol. Chem. Jour.* 1943, 150.
- NAPIER. — Anœmia in pregnancy in India; the present position. *Ind. Med. Jour.* 1940, April.
- NAPIER and EDWARDS. — Anœmia in pregnancy in Calcutta. An analysis of Hoematological and other Data from 529 Pregnant Women. *Ind. Med. Res. Memoirs*, 1941, December.
- NUSSBRECHER. — Idiopathic Steatorrhea. Report on a case arising in Adult Life. *Brit. Med. Jour.* 1937.
- OLMER. — Thérapeutique des anémies graves. *Marseille Médical*, 15 août 1946.
La levure de bière dans la thérapeutique des anémies graves. *Journées Médicales Tunisiennes*, 13-20 avril 1946.
- OLMER-SARLES. — Anémies graves hépato-résistantes et levulo-curables. *Presse Médicale* 1946.
- O'SULLIVAN. — Gee-Thaysen Disease, Idiopathic Steatorrhea of Adults and Adolescents in non-tropical Countries. *Brit. Med. Jour.* 1941.
- PHILIPP, MANSON-BAHR. — The Actiology of the Sprue Syndrom. A critical Review. *Tropical Diseases*, 1933, n° 3.
- POLONOWSKY. — Facteur anti-pernicieux. *Semaine des Hôpitaux*, n° 4, 1949.

PORTIER ET M. RANDOIN. — Production de vitamines dans température.

l'intestin des lapins recevant une nourriture stérilisée à haute

QUASTEL et WEATLEY. — Oxydation cérébrale. Biol. Chem. Jour. 1932.

RHOADS. — The Pathology of the Bone Marrow in Sprue Anemia. Am. Jour. Path. 1933.

RYCKES, BRINK, KONINSZY, WOOD et FOLKERS. — La vitamine B 12 cristallisée.

La vitamine B 12 complexe de cobalt. Science 1948.

RIGLER et KAPLAN. — Pernicious Anemia and tumours of the Stomach. Journal of the National Cancer Institute. I., Washington, 1947.

RIMBAUD, SERRES et BOSCH. — Action remarquable d'un nouvel extrait hépatique injectable dans deux cas d'anémie irréductible. Montpellier Médical, Janvier-Février 1944.

RODRIGUEZ-MOLINA. — Hematology of Sprue. Report in 100 cases in Puerto-Rico. Puerto-Rico Jour. Public Health, and Trop. Med. 1939, September.

Sprue in Puerto-Rico, Ten years later. Puerto-Rico Jour. Pub. Health, Trop. Med. 1943, March.

Tropical Macrocytic Anemia in Puerto-Rico, Report on two cases. Puerto-Rico Jour. Pub. Health and Trop. Med. 1939, December.

RODRIGUEZ-OLLEROS. — Similarities and differences in gastric Conditions between Sprue and pernicious Anemia. Bul. Asoc. Med. de Puerto-Rico, April 1942.

ROHR. — Non-tropical Sprue. Leipzig, 1938.

ROMINGER et BOMSKOV. — Etude sur les anémies hyperchromes dans la production expérimentale de désordres analogues à la sprue. Revue Hématologique, 1949.

ROSS. — Intestinal Absorption in Coelia Diseases with some Remarks on the effect of Liver Extracts upon carbohydrates metabolism. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1936, June.

ROSS, BELDING et PAEGEL. — Développement et progression de la dégénérescence subaiguë de la moelle chez les malades atteints d'anémie pernicieuse traitée par l'acide folique. Blood, janvier 1948.

RUSSEL. — Macrocytic Anemia in pregnant Women on the Gold Coast. The Lancet, 1941, December.

SAINT-ETIENNE. — Sprue tropicale. Pathogénie. Médecine Tropicale, 1948.

SALVESEN KOBRE. — Symptomatic Sprue. Med. Scandinavica, 1939.

- SHIVE, RAVEL, HARDING, EAKIN. — I-An interrelationship of purines and vitamin B 12. Jour. Biol. Chem. 1948.
- II-An interrelationship of thymidine and vitamin B 12. Jour. Am. Chem. Soc. 1948.
- SHORB Mary. — Unidentified Growth Factors for Lactobacillus in refined Liver extracts. Jour. Biol. Chem. 1947.
- Activité de la vitamine B 12 pour la croissance du lactobacillus lactis. Science 1948.
- SIPPE. — Autolysed. Yeast in the Treatment of Nutritional Macrocytic Anemia. Brit. Med. Jour. 1944, May.
- SMITH. — Substances anti-anémiques à partir du foie. The Lancet, 5 juin 1948.
- SMITH. — Vitamine B 12. Nature, 1948.
- SNIGH. — Nutritional Macrocytic Anemia amongst Vegetarians in forward areas in the Middle East Campaign. Ind. Med. Gaz. 1944, November.
- SPIES. — Thymine, acide folique, B 12, dans l'anémie macrocytaire de nutrition, la sprue tropicale et le Biermer. Lancet, 1948.
- La vitamine B 12 dans l'anémie pernicieuse, l'anémie macrocytaire de nutrition et la sprue. Lancet, 1949.
- SPIES, LOPEZ, STONG, MILANES, TOCA et ARAMBURN. — Traitement de l'anémie macrocytaire nutritionnelle par l'acide folique synthétique. The Lancet, Février 1948.
- SPIES-STONG. — Liver extract, folic acid and thymine in pernicious anemia and subacute combined degeneration. The Lancet, London 1947.
- SPRENG. — Non-tropical Sprue and Pregnancy. Schweiz. Med. Woche 1939.
- STALDER. — Non-tropical sprue. A clinical contribution. Schweiz. Med. Woche, 1937.
- STANNUS. — Sprue. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1942 November.
- STANNUS. — Pellagra. Theories of causation. Tropical Diseases. Bulletin 1937, N° 3.
- STEEN. — Actiology of Sprue like Diseases. Geneesk. Tijdsch. V. Ned. 1937, Juli.
- SUAREZ. — Clinical and hematological Review of Sprue, based on the Study of 150 cases. Puerto-Rico Journ. of Pub. Health and Trop. Med. 1938, December.
- SWART et DALEY. — La digestion des graisses dans la sprue, étudiée par le tubage intestinal. The Lancet, Août 1946.
- TANTOT. — Contribution à l'étude des anémies par carence. Thèse de Marseille, 1949.
- THAYSEN. — Ten cases of idiopathic steatorrhea. Quartely. Jour. Med. 1935.

- TRIKI. — Anémie macrocytique levulo-curable. Thèse de Paris 1939.
- TROWELL. — The recognition of Nutritional (Tropical) Macrocytic Anemia in Uganda and its previous confusion with malarial Eplénomégaly and splenic Anemia. East African Med. 1940.
- Dimorphic Anemia. Deficiency of Iron associated with Nutritional Macrocytic Anemia. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1943, July.
- The case for the Recognition of Dimorphic Anemia as a common Deficiency Anemia. East-African Med. Jour. 1942.
- Deficiency Anemia of Malnutrition. The Lancet, 1943, January.
- The Morphology of the Blood in Dimorphic Anemia. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1942, November.
- Malnutrition in African as an indication of their Dietary requirements. East-African Med. Jour. 1946, February.
- Anémie macrocytaire tropicale et anémie macrocytaire de nutrition. South-Africa S.M.S. 1947.
- Liver extract in treatment of Tropical Macrocytic Anemia. The Lancet, 1941, September.
- TROWELL-MUWAZY. — A contribution to the Study of Malnutrition in Central-Africa. A syndrome of Malignant Malnutrition. Transl. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1945.
- UNGLEY-CAMPBELL. — Effet de la vitamine B₁₂ dans l'anémie de Biermer et la dégénérescence subaiguë de la moelle. Brit. Med. Jour. 1951, January.
- VAN DER BURG. — Indische Sprue. Batavia 1880.
- VEEDER. — Discussion sur l'étiologie de la sprue. Amer. Jour. Trop. Med. 1940.
- VERZAR. — Cortex surrénal et absorption intestinale. Amer. Jour. Dig. and Nutr., 1937, November.
- VILTER et SPIES. — Traitement des anémies pernicieuses par l'acide folique synthétique. Jour. Lab. Clin. Med. 1947.
- VON BONSDORFF. — « Castle's Test » in pernicious Anemia. Diphylobotrium latum ans pernicious Anemia. Acta Medica Scandinavica, Stockholm 1947.
- Pernicious Anemia caused by Diphylobotrium latum in the light of recent investigations. Blood. Jour. of Hematology, New-York 1948.
- WADORP. — Amoebiasis y anoemias graves. Consideraciones sobre la anemia. « Perniciosi forme » en la amoebiasis. Prensa Med. Argentina, 1935.
- WHIPPLE. — American Journal of Physiology, May 1925.
- WHIPPLE, HOOPER, ROBSCHUIT. — Blood regeneration following simple Anemia Miscal Dut. Reaction. Am. Jour. Physiol. 1920.

WHIPPLE, ROBSCHUIT-ROBBINS. — I. Blood regeneration in severe Anemia. Standard basal ration bread and experimental methods.

Favorable influence of Liver, Heart and skeletal Muscle In diet.

II. Blood regeneration in severe Anemia, Liver fraction present in pernicious Anemia fed alone and combined with whole Liver, Liver ash, and fresh bile. Exp. Med. 1939.

III. Hb production factors in human Liver. Liver degeneration cancer and cirrhosis and hepatic insufficiency. Jour. Exp. Med. 1933.

WILKINSON. — L'acide folique. Brit. Med. Jour, 24 avril 1948.

Megalocytic Anemia. The Lancet 1949.

WILLS Lucy. — Pernicious Anemia, nutritional macrocytic Anemia and tropical Sprue. Blood. The Jour. of Hematology, New-York 1947.

